

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 2 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka 2 mg zawiera 78,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Pomarańczowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E275” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „2” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

1) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągnięte jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwidoczniły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowanie zawierające 7 tabletek przeznaczone na pierwszy tydzień leczenia, 28 i 98 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania
tel: +44 (0)208 600 1400
faks: +44 (0)208 600 1401
e-mail: Eumedinfo@eisai.net

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 4 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka 4 mg zawiera 157,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Czerwona, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E277” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „4” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

2) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągane jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwidoczniły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 6 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 6 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka 6 mg zawiera 151,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Różowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E294” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „6” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

3) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągane jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwiaryściły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 8 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 8 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka 8 mg zawiera 149,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Fioletowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E295” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „8” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

4) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągnięte jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwidoczniły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)
Żelaza tlenek, czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka 10 mg zawiera 147,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Zielona, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E296” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „10” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

5) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągnięte jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwidoczniły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Lak alumiiniowy czerwieni indygo (E132) (FD&C Blue #2)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 12 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 12 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka 12 mg zawiera 145,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Niebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletka, z symbolem „E297” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „12” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fycompa jest wskazany w leczeniu wspomagającym napadów częściowych z uogólnionymi napadami wtórnymi lub bez napadów wtórnych uogólnionych u pacjentów z padaczką w wieku 12 lat i starszych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Dawkę produktu Fycompa należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu uzyskania równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.

Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem.

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach od 4 mg/dobę do 12 mg/dobę jest skuteczne w przypadku częściowych napadów padaczkowych.

Leczenie produktem Fycompa należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg/dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można stopniowo zwiększać o 2 mg/dobę do 12 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz na dwa tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Podczas odstawiania produktu Fycompa, dawkę należy zmniejszać stopniowo (patrz punkt 4.4).

Pominięcie pojedynczej dawki: w związku z tym, że perampanel ma długi okres półtrwania, pacjent powinien poczekać i przyjąć kolejną dawkę zgodnie ze schematem dawkowania.

W razie pominięcia więcej niż 1 dawki w okresie krótszym niż pięciokrotność okresu półtrwania perampanelu [3 tygodnie dla pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwpadaczkowych przyspieszających metabolizm perampanelu, 1 tydzień dla pacjentów, którzy stosują leki

przeciwpadaczkowe przyspieszające metabolizm perampanelu (patrz punkt 4.5)], należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia od ostatnio stosowanej dawki.

Jeżeli pacjent przerwał stosowanie perampanelu na dłużej niż pięciokrotność okresu półtrwania, należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania początkowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

Do badań klinicznych dotyczących stosowania produktu Fycompa w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby uczestników w wieku 65 lat i starszych, aby można ustalić czy osoby takie nie reagują w sposób odmienny od młodszych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących od 905 pacjentów w podeszłym wieku leczonych perampanelem (w badaniach przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, we wskazaniach innych niż padaczka), nie wykazała zależnych od wieku różnic w profilu bezpieczeństwa. Wyniki te, wraz ze stwierdzonym brakiem zależnych od wieku różnic w ekspozycji na perampanel, wskazują na brak konieczności dostosowywania dawki u osób w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność stosując perampanel u osób w podeszłym wieku, mając na uwadze możliwość wystąpienia interakcji lekowej u pacjentów leczonych wieloma produktami leczniczymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się stosowania perampanelu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów poddawanych hemodializie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zwiększać w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawkowanie można rozpocząć od 2 mg/dobę. Dawkę należy zwiększać o 2 mg w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, w zależności od tolerancji i skuteczności. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki 8 mg perampanelu.

Nie zaleca się stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności perampanelu u dzieci w wieku do 12 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt Fycompa należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować w czasie posiłków lub pomiędzy posiłkami (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki, pacjent powinien połykać tabletki w całości bez ich żucia lub rozkruszania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza wyników randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu perampanelu.

W związku z tym, pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć włączenie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, aby w razie wystąpienia myśli i zachowań samobójczych zgłosili się po poradę do lekarza.

Zaburzenia układu nerwowego

Perampanel może powodować zawroty głowy oraz senność i dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt Fycompa podawany w dawce 12 mg/dobę może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progestageny. W związku z tym, zaleca się stosowanie dodatkowych, innych niż hormonalne metod antykoncepcji w trakcie stosowania produktu Fycompa (patrz punkt 4.5).

Zakończenie leczenia

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia związanych z tym napadów padaczkowych (patrz punkt 4.2). Jednak ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie stężenia w surowicy, możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem, jeżeli jest to absolutnie konieczne.

Upadki

Zaobserwowano podwyższone ryzyko upadków, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Przyczyna tego jest niejasna.

Agresja

Zgłaszano przypadki wystąpienia zachowań agresywnych. Częstość takich przypadków jest zależna od dawki, ponieważ była ona wyższa po większych dawkach. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże, w niektórych przypadkach zgłoszenia dotyczyły zachowań agresywnych o ciężkim nasileniu, co prowadziło do przerwania leczenia. Z tego względu należy dostosowywać dawkę (patrz punkt 4.2), a w razie utrzymywania się objawów agresji rozważyć zmniejszenie dawki.

Możliwość nadużycia

W przypadku pacjentów z nadużywaniem leków w wywiadzie, należy zachować ostrożność, a pacjenta należy obserwować pod kątem objawów nadużywania perampanelu.

Jednoczesne stosowanie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi CYP3A

Odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie po dodaniu perampanelu w ustalonych dawkach do jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących CYP3A (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina) był mniejszy niż po dodaniu go do przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędącymi induktorami enzymów. Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, w grupach otrzymujących 4 mg, 8 mg i 12 mg wynosił odpowiednio 23,0%, 31,5%, i 30,0% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50,0%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. W przypadku zmiany leczenia z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych niebędących induktorami na leczenie z wykorzystaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych indukujących enzymy i na odwrót należy obserwować odpowiedź pacjenta na leczenie. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji, dawkę można każdorazowo zwiększać lub zmniejszać o 2 mg (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi (nie przeciwpadaczkowe) produktami leczniczymi indukującymi lub hamującymi cytochrom P450.

W przypadku włączenia lub odstawienia produktów leczniczych będących induktorami lub inhibitorami cytochrom P450, należy uważnie obserwować tolerancję i odpowiedź kliniczną pacjenta,

ponieważ stężenie perampanelu w osoczu może się zmniejszyć lub zwiększyć; konieczne może być odpowiednie dostosowanie dawki perampanelu.

Monoterapia

U 2,0% do 6,5% pacjentów otrzymujących perampanel w badaniach klinicznych nie wystąpiły żadne napady przez ostatnie 28 dni leczenia, w porównaniu do 0-1,7% pacjentów otrzymujących placebo. Brak danych dotyczących skutków odstawienia jednocześnie stosowanych przeciwpadaczkowych produktów leczniczych i zastosowania perampanelu w monoterapii.

Produkt Fycompa zawiera laktozę, dlatego pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt Fycompa nie jest uznawany za silny induktor lub inhibitor enzymów cytochromu P450 lub transferazy glukuronylowej (UGT) (patrz punkt 5.2).

Doustne środki antykoncepcyjne

Wykazano, że u zdrowych kobiet, produkt Fycompa podawany przez 21 dni w dawce 12 mg (ale nie w dawce 4 lub 8 mg/dobę) jednocześnie ze złożonymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, zmniejszał ekspozycję na lewonorgestrel (średnie wartości C_{max} i AUC były niższe o 40 %). Wartość AUC etynyloestradiolu nie zmieniała się pod wpływem produktu Fycompa w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie produktu Fycompa w dawce 12 mg/dobę należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową, skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje produktu Fycompa z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

Prawdopodobne interakcje produktu Fycompa (w dawce do 12 mg raz na dobę) z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych i w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji w trzech badaniach klinicznych III fazy. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie produktu Fycompa	Wpływ produktu Fycompa na stężenie leku przeciwpadaczkowego
Karbamazepina	3-krotne zmniejszenie	Zmniejszenie o <10%
Klobazam	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Klonazepam	Brak wpływu	Brak wpływu
Lamotrygina	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Lewetiracetam	Brak wpływu	Brak wpływu
Okskarbazepina	2-krotne zmniejszenie	Zwiększenie o 35% ¹⁾
Fenobarbital	Brak wpływu	Brak wpływu
Fenytoina	2-krotne zmniejszenie	Brak wpływu
Topiramat	Zmniejszenie o 20%	Brak wpływu
Kwas walproinowy	Brak wpływu	Zmniejszenie o <10%
Zonisamid	Brak wpływu	Brak wpływu

6) Nie oceniano aktywnego metabolitu monohydroksykarbazepiny.

Wykazano, że niektóre leki przeciwpadaczkowe, znane jako induktory enzymów (karbamazepina, fenytoina, okskarbazepina), zwiększają klirens perampanelu, a w konsekwencji zmniejszają jego stężenie w osoczu.

Karbamazepina, znany silny induktor enzymów, zmniejszała stężenie perampanelu o dwie trzecie w badaniu przeprowadzonym na zdrowych osobach.

Podobny wynik uzyskano w wyniku analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi, otrzymujących perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo. Całkowity klirens produktu Fycompa wzrastał po podaniu wraz z karbamazepiną (3-krotnie), fenytoiną (2-krotnie) oraz okskarbazepiną (2-krotnie). Substancje te są znanymi induktorami enzymów metabolicznych (patrz punkt 5.2). Należy pamiętać o tym działaniu i uwzględnić go w przypadku uzupełniania schematu leczenia pacjenta o wymienione leki przeciwpadaczkowe lub w przypadku ich odstawiania.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi, którzy otrzymywali produkt Fycompa w dawkach do 12 mg/dobę w badaniach klinicznych kontrolowanych z wykorzystaniem placebo, produkt Fycompa w najwyższych poddawanych ocenie dawkach (12 mg/dobę) nie wpływał w sposób klinicznie istotny na klirens klonazepamu, lewetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoiny, topiramatu, zonisamidu, karbamazepiny, klobazamu, lamotryginy oraz kwasu walproinowego.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej osób z padaczką wykazano, że perampanel zmniejsza klirens okskarbazepiny o 26%. Okskarbazepina jest szybko metabolizowana przez reduktazę cytozolową do aktywnego metabolitu, monohydroksykarbazepiny. Nie jest znany wpływ perampanelu na stężenie monohydroksykarbazepiny.

Perampanel podaje się w dawce pozwalającej na uzyskanie działania klinicznego, niezależnie od innych leków przeciwpadaczkowych.

Wpływ perampanelu na substraty CYP3A

U osób zdrowych produkt Fycompa (6 mg raz na dobę, przez 20 dni) zmniejszał wartość AUC midazolamu o 13%. Nie można wykluczyć dalszego zmniejszenia ekspozycji na midazolam (lub inny wrażliwy substrat CYP3A) po większych dawkach produktu Fycompa.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu. Wykazano, że Felbamat zmniejsza stężenie niektórych leków i może również zmniejszać stężenie perampanelu.

Wpływ inhibitorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu

U osób zdrowych, ketokonazol będący inhibitorem cytochromu P450 3A4 (400 mg raz na dobę, przez 10 dni) powodował wzrost wartości AUC perampanelu o 20% i wydłużenie okresu półtrwania perampanelu o 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Nie można wykluczyć silniejszego efektu w przypadku skojarzonego stosowania perampanelu z inhibitorem cytochromu CYP3A o dłuższym niż ketokonazol okresie półtrwania lub w przypadku długookresowego podawania inhibitora. Silne inhibitory innych izoform cytochromu P450 mogą również zwiększać stężenia perampanelu.

Lewodopa: U osób zdrowych produkt Fycompa (4 mg raz na dobę, przez 19 dni) nie wpływał na wartości C_{max} i AUC dla lewodopy.

Alkohol

W badaniu interakcji farmakodynamicznych z udziałem osób zdrowych wykazano, że wpływ perampanelu na wykonywanie zadań, które wymagają koncentracji oraz czujności, takich jak zdolność prowadzenia pojazdów, był addytywny lub wysoce addytywny do wpływu, jaki wywiera sam alkohol. Wielokrotne podawanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, zgodnie z oceną z wykorzystaniem pięciopunktowej skali POMS (Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu produktu Fycompa w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono jedynie u dorosłych.

W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych pochodzących z badań klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem młodzieży, nie stwierdzono istotnych różnic między tą populacją a populacją ogólną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne.

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania perampanelu u kobiet w okresie ciąży (mniej niż 300 zakończonych ciąż). Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego u szczurów i królików, jednak przy podawaniu w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu /jego metabolitów do mleka zwierząt (dane szczegółowe patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć istnienia ryzyka dla noworodków/niemowląt. Decyzja dotycząca przerwania karmienia piersią lub przerwania/zawieszenia leczenia produktem Fycompa powinna zostać podjęta z uwzględnieniem korzyści związanych z karmieniem piersią dla dziecka oraz korzyści wynikających z leczenia produktem Fycompa dla matki.

Płodność

W badaniach płodności prowadzonych na szczurach, zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano wysokie dawki leku (30 mg/dobę). Zmiany te nie powodowały jednak zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie stwierdzono wpływu na płodność u samców (patrz punkt 5.3). Nie określono wpływu perampanelu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Fycompa ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel ma negatywny wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

We wszystkich kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, 1 639 uczestników otrzymywało perampanel, z czego 1 174 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia: W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7%, 4,2% i 13,7 % u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej ($\geq 1\%$ w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa produktu Fycompa. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Przeprowadzono wstępną analizę uwzględniając wszystkie działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które wystąpiły u $\geq 2\%$ pacjentów z grupy przyjmującej produkt Fycompa w trakcie podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy z udziałem pacjentów z padaczką. Pod uwagę brano również: częstość występowania wyższą niż w grupie placebo, nasilenie, stopień ciężkości oraz odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego; analizy ekspozycji i zależności „dawka – odpowiedź”; zgodność z właściwościami farmakologicznymi produktu Fycompa. Uwzględniono również działania niepożądane zgłaszane w trakcie leczenia, które występowały rzadziej, lecz spełniały kryteria działań niepożądanych występujących częściej. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: Bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\,000$).

Do niniejszej oceny nie została włączona dawka 2 mg/dobę, ponieważ nie jest ona uznawana za skuteczną klinicznie, a odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie leczenia w tej grupie był porównywalny lub niższy niż odsetek działań niepożądanych zgłaszanych w grupie otrzymującej placebo.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymienione zostały zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zaburzenia chodu Zmęczenie
Badania diagnostyczne		Zwiększona masa ciała
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Upadki

Dzieci i młodzież

W oparciu o informacje uzyskane z bazy danych badania klinicznego przeprowadzonego na 143 osobach w wieku młodzieńczym można przypuszczać, że częstość, rodzaj i stopień ciężkości działań niepożądanych u młodzieży są takie same, jak u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie kliniczne z przedawkowaniem perampanelu u ludzi jest ograniczone. W zgłoszeniu dotyczącym świadomego przedawkowania, w którym dawka mogła wynosić do 264 mg, u pacjenta wystąpiły zaburzenia psychiczne, pobudzenie i zachowania agresywne. U pacjenta nastąpił powrót do

zdrowia bez następstw. Nie istnieje swoiste antidotum na działanie perampanelu. Wskazane jest ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie funkcji życiowych i obserwacja stanu klinicznego pacjenta. Z powodu długiego okresu półtrwania, skutki działania perampanelu mogą utrzymywać się przez długi czas. Jest mało prawdopodobne, aby specjalne środki zaradcze, takie jak wymuszona diureza, dializa lub hemoperfuzja miały jakiegokolwiek znaczenie, ze względu na niski klirens nerkowy perampanelu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX22

Mechanizm działania

Perampanel jest pierwszą substancją z grupy selektywnych, niekompetycyjnych antagonistów glutaminergicznych receptorów jonotropowych AMPA (kwas alfa-amino-3 hydroksy-5-metylo-4-izoksazolepropionowy na neuronach postsynaptycznych. Glutaminian jest głównym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w ośrodkowym układzie nerwowym i ma udział w rozwoju zaburzeń neurologicznych spowodowanych nadmiernym pobudzeniem neuronów. Przypuszcza się, że aktywacja receptorów AMPA przez glutaminian odpowiada za najszybsze przewodzenie stanu czynnego między neuronami w mózgu. W badaniach *in vitro* perampanel nie współzawodniczył z AMPA o wiązanie do receptora AMPA, jednak był wypierany przez niekompetycyjnych antagonistów receptorów AMPA. Wskazuje to na fakt, że perampanel jest niekompetycyjnym antagonistą receptora AMPA. W warunkach *in vitro* perampanel hamował wzrost stężenia wapnia wewnątrzkomórkowego indukowany przez AMPA (ale nie przez NMDA). W warunkach *in vivo* perampanel znacząco wydłużał okres bez napadów w modelu napadów padaczkowych indukowanych przez AMPA.

Dokładny mechanizm działania przeciwpadaczkowego perampanelu u ludzi w dalszym ciągu wymaga wyjaśnienia.

Działania farmakodynamiczne

Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ekspozycja na perampanel wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania napadów padaczkowych.

Sprawność psychomotoryczna: pojedyncze i wielokrotne podawanie dawek od 8 do 12 mg zaburzało sprawność psychomotoryczną u zdrowych ochotników, w stopniu zależnym od dawki. Wpływ perampanelu na wykonywanie złożonych czynności, takich jak zdolność do prowadzenia pojazdów, był addytywny lub supraaddytywny do negatywnego działania alkoholu. Wyniki kontroli aktywności psychomotorycznej powracały do wartości sprzed leczenia w ciągu 2 tygodni od zakończenia podawania perampanelu.

Funkcje poznawcze. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników, w którym przy użyciu standardowego zestawu metod oceniano wpływ perampanelu na koncentrację i zdolność zapamiętywania, nie stwierdzono wpływu perampanelu ani po pojedynczym, ani po wielokrotnym podaniu dawek do 12 mg/dobę.

Czułość i nastrój: u zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czułości (pobudzenia) obniżał się, w stopniu zależnym od dawki. Pogorszenie nastroju występowało jedynie po podawaniu dawki 12 mg/dobę; wahania nastroju były nieznaczne i odzwierciedlały ogólny spadek czułości. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czułość i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS (patrz punkt 5.1).

Elektrofizjologia serca: perampanel podawany w dawkach dobowych nieprzekraczających 12 mg nie powodował wydłużenia odstępu QTc, jak również nie wykazywał zależnego od dawki lub klinicznie istotnego wpływu na czas trwania zespołu QRS.

Kliniczna skuteczność i bezpieczeństwo

Skuteczność produktu Fycompa w częściowych napadach padaczkowych oceniano w trzech wieloośrodkowych, randomizowanych, badaniach klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, z udziałem osób dorosłych i młodzieży, w których stosowano produkt Fycompa w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Uczestnicy badania mieli napady padaczkowe częściowe z wtórnym uogólnieniem lub bez wtórnego uogólnienia, a ich stan nie był właściwie kontrolowany, mimo stosowania jednego do trzech leków przeciwpadaczkowych w skojarzeniu. Podczas trwającej 6 tygodni fazy wyjściowej u pacjentów musiało wystąpić przynajmniej pięć napadów padaczkowych, natomiast okres bez napadów nie mógł być dłuższy niż 25 dni. W tych trzech badaniach, średni okres chorowania na padaczkę u uczestników wynosił około 21,06 lat. Od 85,3% do 89,1% pacjentów przyjmowało dwa lub trzy leki przeciwpadaczkowe w skojarzeniu, jednocześnie z zabiegami stymulacji nerwu błędnego lub bez zabiegów.

W dwóch badaniach (badanie 304 i badanie 305) porównywano produkt Fycompa w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano produkt Fycompa w dawkach 2 mg, 4 mg i 8 mg/dobę z placebo. We wszystkich trzech badaniach, po 6-tygodniowej fazie wyjściowej, mającej na celu ustalenie częstości napadów przed randomizacją, uczestników randomizowano, a następnie zwiększano stopniowo dawkę do uzyskania dawkowania docelowego wynikającego z randomizacji. We wszystkich trzech badaniach w fazie zwiększania dawki leczenie rozpoczynano od dawki 2 mg/dobę i zwiększano ją w odstępach tygodniowych o 2 mg/dobę, aż do osiągnięcia dawki docelowej. Uczestnicy, u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane mogli pozostać przy dotychczas stosowanej dawce lub zmniejszyć dawkę do takiej, która uprzednio była tolerowana. We wszystkich trzech badaniach po fazie zwiększania dawki następowała trwająca 13 tygodni faza podtrzymywania dawki, w trakcie której pacjenci otrzymywali produkt Fycompa w stałej dawce.

Całkowity odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50% we wszystkich trzech badaniach wynosił dla grupy placebo 19%, 4 mg - 29%, 8 mg - 35% oraz 12 mg - 35%. Statystycznie istotny efekt zmniejszenia częstości napadów (faza wyjściowa w porównaniu do fazy zwiększania i podtrzymywania dawki) w okresie kolejnych 28 dni, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, zaobserwowano podczas leczenia produktem Fycompa w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). Badania te wykazały, że podawanie perampanelu, jako leczenia wspomagającego w tej populacji pacjentów, raz na dobę w dawkach od 4 mg do 12 mg/dobę było istotnie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania produktu Fycompa w dawce 4 mg/dobę obserwuje się poprawę kontroli napadów padaczkowych, a korzyści z leczenia są większe po zwiększeniu dawki do 8 mg/dobę. W populacji ogólnej nie zaobserwowano wzrostu skuteczności dawki 12 mg/dobę w porównaniu do dawki 8 mg/dobę. Korzyści ze stosowania dawki 12 mg/dobę obserwowano u niektórych pacjentów, u których dawka 8 mg/dobę była tolerowana, lecz odpowiedź kliniczna na nią była niewystarczająca. Klinicznie istotne zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w porównaniu do placebo osiągnięto już w drugim tygodniu leczenia, przy osiągnięciu dawki dobowej 4 mg.

Otwarte badanie rozszerzające

Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów, którzy ukończyli badania randomizowane zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n=1 186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 16 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobową wynosiła 10,05 mg.

W trzech kluczowych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej, uczestniczyły 143 osoby w wieku od 12 do 18 lat. Wyniki dla młodzieży były podobne do obserwowanych u osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fycompa w leczeniu padaczki odpornej na leczenie, z udziałem jednej lub kilku podgrup populacji pediatrycznej (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu badano u zdrowych osób dorosłych (w wieku od 18 do 79 lat), osób dorosłych i młodzieży z napadami częściowymi, osób dorosłych z chorobą Parkinsona, osób dorosłych z neuropatią cukrzycową, osób dorosłych ze stwardnieniem rozsianym oraz osób z zaburzeniami czynności wątroby.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza jego szybkość. W przypadku podania razem z jedzeniem, maksymalne stężenie w osoczu jest niższe i osiągane jest 2 godziny później, niż przy podaniu na czczo.

Dystrybucja

Dane pochodzące z badań *in vitro* wskazują, że perampanel wiąże się z białkami osocza w około 95%.

Badania *in vitro* wykazują, że perampanel nie jest substratem ani istotnym inhibitorem polipeptydów transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporting polypeptides*) 1B1 i 1B3, transporterów anionów organicznych (OAT, ang. *organic anion transporters*) 1,2,3 i 4, transporterów kationów organicznych (OCT, ang. *organic cation transporters*) 1, 2 i 3 ani transporterów glikoproteiny P oraz białka oporności raka piersi (BCRP, ang. *Breast Cancer Resistance Protein*).

Metabolizm

Perampanel jest w dużym stopniu metabolizowany najpierw poprzez utlenianie, a następnie glukuronidację. W podstawowej biotransformacji na drodze utleniania mediatorem jest cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej. Jednakże metabolizm perampanelu nie został dokładnie zbadany i nie można wykluczyć istnienia innych ścieżek metabolicznych.

Po podaniu perampanelu znakowanego radioaktywnie zaobserwowano jedynie śladowe ilości metabolitów w osoczu.

Wydalenie

Po podaniu dawki perampanelu znakowanego radioaktywnie 8 zdrowym uczestnikom w podeszłym wieku, 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie od mieszaniny metabolitów powstałych w wyniku utleniania i koniugacji. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej danych zbiorczych pochodzących z 19 badań I fazy, średni czas $t_{1/2}$ perampanelu wynosił 105 godzin. W przypadku podania w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A karbamazepiną, średni czas $t_{1/2}$ wynosił 25 godzin.

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych osób, stężenia perampanelu w osoczu wzrastały wprost proporcjonalnie do podanych dawek w zakresie od 2 do 12 mg. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wykazano zależność liniową pomiędzy dawką perampanelu, a jego stężeniami w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Właściwości farmakokinetyczne perampanelu po jednokrotnym podaniu dawki 1 mg poddano ocenie u 12 osób z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Child-Pugh) w porównaniu do osób zdrowych dobranych pod kątem podobieństwa demograficznego. Średni pozorny klirens perampanelu niezwiązanego z białkami, u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 188 ml/min vs. 338 ml/min w grupie kontrolnej, natomiast u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosił 120 ml/min vs. 392 ml/min w grupie kontrolnej. Okres półtrwania $t_{1/2}$ był dłuższy u osób z łagodnymi (306 h vs. 125 h) i umiarkowanymi (295 h vs. 139 h) zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do grupy kontrolnej złożonej z osób zdrowych.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnej oceny właściwości farmakokinetycznych perampanelu u osób z zaburzeniami czynności nerek. Perampanel jest eliminowany prawie wyłącznie na drodze metabolizmu, po którym następuje natychmiastowe wydzielanie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensiem kreatyniny w zakresie od 39 do 160 ml/min, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, klirens perampanelu nie był zależny od klirensu kreatyniny.

Płeć

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,605 l/h) była o 17% mniejsza niż u mężczyzn (0,730 l/h).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i powyżej)

W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów w wieku od 12 do 74 lat z częściowymi napadami padaczkowymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu.

Dzieci i młodzież

A analizie farmakokinetycznej populacji młodzieży w badaniach III fazy, nie stwierdzono widocznych różnic pomiędzy tą populacją a populacją ogólną.

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki

W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μ mol/l) wykazywał słabe działanie hamujące na izoenzymy CYP2C8 oraz UGT1A9, spośród ważniejszych wątrobowych izoenzymów CYP i UGT.

Indukcja enzymów metabolizujących leki

W porównaniu z kontrolami pozytywnymi (w tym z fenobarbitem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μ mol/l) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μ mol/l), spośród ważniejszych izoenzymów CYP i UGT w hodowli hepatocytów ludzkich.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji stosowanej w praktyce klinicznej obserwowano następujące działania niepożądane, których nie odnotowano w badaniach klinicznych, a które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej:

W badaniu dotyczącym płodności prowadzonym na szczurach zaobserwowano wydłużone i nieregularne okresy rui u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego. Nie obserwowano jakiegokolwiek wpływu na płodność u samców.

Przenikanie do mleka poddano ocenie u szczurów 10 dni po porodzie. Stężenie w ciągu godziny osiągnęło maksimum i było 3,65 razy wyższe od stężenia w osoczu.

W badaniach rozwoju przedurodzeniowego i pourodzeniowego u szczurów zaobserwowano zaburzenia porodu i laktacji po zastosowaniu dawek toksycznych dla matki, jak również wzrost odsetka martwych urodzeń w miocie. Rozwój behawioralny i reprodukcyjny potomstwa nie był zaburzony, ale niektóre parametry rozwoju fizycznego wskazywały na niewielkie opóźnienie, które prawdopodobnie jest wtórne do farmakologicznego oddziaływania perampanelu na OUN. Perampanel w niewielkim stopniu przenikał przez łożysko; w płodzie wykryto 0,09% lub mniej podanej dawki.

Dane z badań nieklinicznych wskazują na brak właściwości genotoksycznych i rakotwórczych perampanelu. Podawanie maksymalnych, tolerowanych dawek szczurom i małpom powodowało wystąpienie objawów ze strony OUN wynikających z właściwości farmakologicznych perampanelu oraz spadek masy ciała na koniec badania. Badania z zakresu patologii klinicznej i histopatologii nie uwidoczniły zmian, które można by przypisać bezpośredniemu działaniu perampanelu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K-29/32
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka

Hypromeloza 2910
Talk
Makrogol 8000
Tytanu dwutlenek (E171)
Lak alumiiniowy czerwieni indygo (E132) (FD&C Blue #2)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium

Opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudełko tekturowe zawierające 7, 28 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 2 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 2 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fycompa 2 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 2 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelka tekturowe zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 4 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 4 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fycompa 4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 4 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelka tekturowe zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 6 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 6 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fycompa 6 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 6 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelka tekturowe zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 8 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 8 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fycompa 8 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 8 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelka tekturowe zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 10 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 10 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Fycompa 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 10 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**Pudelka tekturowe zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Fycompa 12 mg tabletki powlekane
Perampanel

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 12 mg perampanelu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę; w celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
84 tabletek powlekanych
98 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Fycompa 12 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

Blister (blister PVC/Aluminium)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fycompa 12 mg tabletki
Perampanel

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eisai

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Fycompa 2 mg tabletki powlekane
Fycompa 4 mg tabletki powlekane
Fycompa 6 mg tabletki powlekane
Fycompa 8 mg tabletki powlekane
Fycompa 10 mg tabletki powlekane
Fycompa 12 mg tabletki powlekane
Perampanel

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Fycompa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fycompa
3. Jak przyjmować lek Fycompa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Fycompa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Fycompa i w jakim celu się go stosuje

Lek Fycompa zawiera substancję czynną zwaną perampanelem. Należy on do grupy leków zwanych lekami przeciwpadaczkowymi. Leki te stosowane są w leczeniu padaczki, w której pacjent ma powtarzające się napady drgawek (napady padaczkowe). Został on przepisany pacjentowi przez lekarza w celu zmniejszenia liczby napadów.

Lek Fycompa stosowany jest w leczeniu niektórych postaci padaczki u osób w wieku 12 lat i starszych.

- Lek stosowany jest w leczeniu napadów obejmujących część mózgu (zwane „napadami częściowymi”).
- Po takich częściowych napadach mogą, lub też nie, wystąpić napady obejmujące cały mózg pacjenta (nazywane „napadami wtórnie uogólnionymi”).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Fycompa

Kiedy nie przyjmować leku Fycompa:

- jeśli pacjent ma uczulenie na perampanel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Fycompa należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przyjmować leku Fycompa, jeżeli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby albo umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Przed przyjęciem leku należy poinformować lekarza o występującej w przeszłości chorobie alkoholowej lub uzależnieniu od leków.

- Lek Fycompa może wywoływać zawroty głowy lub senność u pacjenta, szczególnie na początku leczenia.
- Lek Fycompa może wywoływać większą skłonność do upadków, szczególnie u pacjenta w podeszłym wieku; może to być spowodowane chorobą pacjenta.
- Lek Fycompa może wywoływać agresję.

W razie wystąpienia któregośkolwiek z powyższych należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi występowały myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. Jeśli w jakimkolwiek momencie u pacjenta występują takie myśli, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Jeśli którykolwiek z powyższych objawów wystąpi u pacjenta po zażyciu leku Fycompa (lub też pacjent nie jest tego pewien), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dzieci

Lek Fycompa nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie wiekowej jest obecnie nieznana.

Inne leki i lek Fycompa

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków wydawanych bez recepty i leków ziołowych. Przyjmowanie leku Fycompa z niektórymi innymi lekami może wywoływać działania niepożądane lub wpływać na ich efekt. Nie należy rozpoczynać lub przerywać stosowania innych leków bez konsultacji z lekarzem lub farmaceutą.

- Inne leku przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina, stosowane w leczeniu napadów mogą wpływać na działanie leku Fycompa. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent zażywa lub ostatnio zażywał te leki, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki.
- Felmabat (lek stosowany w leczeniu padaczki) może również wpływać na działanie leku Fycompa. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent zażywa lub ostatnio stosował ten lek, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki.
- Niektóre inne leki, takie jak ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), dziurawiec (lek stosowany w leczeniu łagodnych stanów lękowych) i ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych) mogą wpływać na działanie leku Fycompa. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje lub ostatnio przyjmował te leki, ponieważ konieczne może być dostosowanie dawki.
- Doustne środki antykoncepcyjne (nazywane również „hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi”)
Należy powiedzieć lekarzowi o przyjmowanych hormonalnych środkach antykoncepcyjnych. Lek Fycompa może zmniejszać skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak lewonorgestrel. W trakcie przyjmowania leku Fycompa należy stosować inne metody bezpiecznej i skutecznej antykoncepcji [takie jak prezerwatywa lub spirala (wkładka wewnątrzmaciczna)]. Stosowanie innych metod należy kontynuować jeszcze przez miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy omówić z lekarzem prowadzącym, która z metod antykoncepcji będzie najlepsza dla pacjenta.

Lek Fycompa z alkoholem

Przed spożyciem alkoholu należy porozmawiać z lekarzem. Należy zachować ostrożność spożywając alkohol z lekami przeciwpadaczkowymi, w tym z lekiem Fycompa.

- Spożywanie alkoholu w trakcie przyjmowania leku Fycompa może powodować zmniejszenie czujności u pacjenta i negatywnie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami lub obsługiwanie maszyn.
- Spożywanie alkoholu w trakcie przyjmowania leku Fycompa może pogłębiać uczucie gniewu, splątania lub smutku.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej rozmowy z lekarzem.

- Lek Fycompa nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.
- W trakcie leczenia lekiem Fycompa należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji, aby uniknąć zajścia w ciążę. Stosowanie antykoncepcji należy kontynuować jeszcze przez miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjentka stosuje antykoncepcję hormonalną. Lek Fycompa może obniżać skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak lewonorgestrel. W trakcie przyjmowania leku Fycompa należy stosować inne metody bezpiecznej i skutecznej antykoncepcji (takie jak prezerwatywa lub wkładka wewnątrzmaciczna). Stosowanie innych metod należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu leczenia. Należy omówić z lekarzem prowadzącym, jaka metody antykoncepcji będzie najlepsza dla pacjenta.

Nie wiadomo, czy składniki leku Fycompa przenikają do mleka ludzkiego. Lekarz rozważy wszystkie korzyści i ryzyko dla dziecka wynikające ze stosowania leku Fycompa w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu określenia wpływu leku Fycompa na pacjenta.

Należy porozmawiać z lekarzem prowadzącym o wpływie padaczki na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Fycompa może wywoływać zawroty głowy lub senność u pacjenta, szczególnie na początku leczenia. Jeśli wystąpią takie objawy, nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyny.
- Spożywanie alkoholu w trakcie przyjmowania leku Fycompa może nasilić te objawy.

Lek Fycompa zawiera laktozę

Lek Fycompa zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek Fycompa

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę należy przyjąć

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku wynosi 2 mg raz na dobę przed snem.

- Lekarz prowadzący może stopniowo zwiększać dawkę o 2 mg, do osiągnięcia dawki podtrzymującej pomiędzy 4 mg i 12 mg – w zależności od odpowiedzi na leczenie.
- Jeśli u pacjenta występują łagodne lub umiarkowane problemy z wątrobą, dawka nie powinna być większa niż 8 mg na dobę i nie może być zwiększana częściej niż co 2 tygodnie.
- Nie należy stosować większej dawki leku Fycompa, niż zalecił lekarz prowadzący. Ustalenie, jaka jest właściwa dawka leku Fycompa u pacjenta, może trwać kilka tygodni.

Jak przyjmować

Tabletkę należy połknąć w całości, popijając szklanką wody. Lek Fycompa można przyjmować niezależnie od posiłku. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić. Brak linii podziału na tabletkę uniemożliwia dokładne podzielenie tabletki. Aby zagwarantować przyjęcie pełnej dawki przez pacjenta, powinien on połykać tabletki w całości bez ich żucia czy rozkruszania.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Fycompa

Jeśli przyjęto większą niż zalecana dawkę leku Fycompa, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. U pacjenta może wystąpić uczucie splątania, niepokój i agresywne zachowanie.

Pominięcie przyjęcia leku Fycompa

- W razie pominięcia przyjęcia tabletki, należy poczekać do czasu przyjęcia następnej dawki i kontynuować leczenie zgodnie z ustalonym schematem.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.
- Jeśli przerwano leczenie lekiem Fycompa na mniej niż 7 dni należy kontynuować codzienne przyjmowanie tabletki zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Jeśli przerwano leczenie lekiem Fycompa na więcej niż 7 dni, należy natychmiast porozumieć się z lekarzem.

Przerwanie przyjmowania leku Fycompa

Lek Fycompa należy przyjmować tak długo, jak zaleci to lekarz. Nie należy przerywać leczenia, dopóki nie zdecyduje tak lekarz. Lekarz może powoli stopniowo zmniejszać dawkę przyjmowaną przez pacjenta, aby zapobiec nawrotom lub nasileniu drgawek (napadów).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, występowały myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. Jeśli w jakimkolwiek momencie u pacjenta pojawią się takie myśli, należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

Bardzo częstymi (występującymi częściej niż u 1 użytkownika na 10) działaniami niepożądanymi są:

- uczucie zawrotów głowy
- uczucie senności (senność lub ospałość)

Częstymi (występującymi częściej niż u 1 użytkownika na 100) działaniami niepożądanymi są:

- zwiększenie lub zmniejszenie łaknienia, wzrost masy ciała
- uczucie agresji, gniewu, rozdrażnienia, lęku lub dezorientacji
- problemy z chodzeniem lub inne problemy z utrzymaniem równowagi (bezląd, zaburzenia chodu, zaburzenia równowagi)
- powolne mówienie (dysartria)
- nieostre widzenie lub podwójne widzenie (diplopia)
- zawroty głowy
- nudności
- ból pleców
- uczucie dużego zmęczenia
- upadki

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek Fycompa

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Fycompa

Substancją czynną leku jest perampanel. Każda tabletką powlekana zawiera odpowiednio 2 mg; 4 mg; 6 mg; 8 mg; 10 mg lub 12 mg perampanelu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki (tabletki 2 mg i 4 mg)

Laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, powidon, magnezu stearynian (E470b)

Rdzeń tabletki (tabletki 6 mg; 8 mg; 10 mg i 12 mg)

Laktoza jednowodna, hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona, powidon, celuloza mikrokryształiczna, magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki (tabletki 2 mg; 4 mg; 6 mg; 8 mg; 10 mg i 12 mg)

Hypromeloza 2910, talk, makrogol 8000, tytanu dwutlenek (E171), barwniki*

*Barwnikami są:

Tabletka 2 mg: żelaza tlenek, żółty (E172); żelaza tlenek, czerwony (E172)

Tabletka 4 mg: żelaza tlenek, czerwony (E172)

Tabletka 6 mg: żelaza tlenek, czerwony (E172)

Tabletka 8 mg: żelaza tlenek, czerwony (E172); żelaza tlenek, czarny (E172)

Tabletka 10 mg: żelaza tlenek, żółty (E172); lak aluminowy czerwieni indygo (E132) (FD&C Blue #2)

Tabletka 12 mg: lak aluminowy czerwieni indygo (E132) (FD&C Blue #2)

Jak wygląda Fycompa i co zawiera opakowanie

Tabletka 2 mg: lek ten występuje w postaci pomarańczowej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E275” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „2” na drugiej stronie.
Tabletka 4 mg: lek ten występuje w postaci czerwonej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E277” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „4” na drugiej stronie.
Tabletka 6 mg: lek ten występuje w postaci różowej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E294” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „6” na drugiej stronie.
Tabletka 8 mg: lek ten występuje w postaci fioletowej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E295” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „8” na drugiej stronie.
Tabletka 10 mg: lek ten występuje w postaci zielonej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E296” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „10” na drugiej stronie.
Tabletka 12 mg: lek ten występuje w postaci niebieskiej, okrągłej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, z symbolem „E297” wytłoczonym na jednej stronie i symbolem „12” na drugiej stronie.

Lek Fycompa dostępny jest w opakowaniach:

Tabletka 2 mg – opakowanie zawierające 7, 28 i 98 tabletki

Tabletka 4 mg – opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Tabletka 6 mg – opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Tabletka 8 mg – opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Tabletka 10 mg – opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki

Tabletka 12 mg – opakowania zawierające 7, 28, 84 i 98 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire,
AL10 9SN, Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

Eisai SAS
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.