

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för tilläggsbehandling vid fokala anfall för läkemedelsresistenta patienter som har provat minst en tilläggsbehandling men som inte tolererat eller fått effekt av den.

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter
Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter
Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter
Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter
Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter
Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 2 mg tablett innehåller 78,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 4 mg tablett innehåller 157,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 6 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 6 mg tablett innehåller 151,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 8 mg tablett innehåller 149,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 10 mg tablett innehåller 147,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 12 mg perampanel.

Hjälpämne med känd effekt: Varje 12 mg tablett innehåller 145,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Orange, rund, bikonvex tablett, märkt med E275 på ena sidan och "2" på den andra.

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, bikonvex tablett, märkt med E277 på ena sidan och "4" på den andra.

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rund, bikonvex tablett, märkt med E294 på ena sidan och "6" på den andra.

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Lila, rund, bikonvex tablett, märkt med E295 på ena sidan och "8" på den andra.

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Grön, rund, bikonvex tablett, märkt med E296 på ena sidan och "10" på den andra.

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

Blå, rund, bikonvex tablett, märkt med E297 på ena sidan och "12" på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fycompa (perampanel) är avsedd som tilläggsbehandling av partiella anfall (POS) med eller utan generaliserade anfall hos patienter från 4 års ålder och äldre.

Fycompa (perampanel) är avsedd som tilläggsbehandling av primärt generaliserade tonisk-kloniska (PGCT) anfall hos personer från 7 års ålder och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi (IGE).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Fycompa måste titreras efter individuellt patientsvar för att optimera balansen mellan effekt och tolerabilitet.

Perampanel ska tas oralt en gång per dag vid sänggående.

Läkaren ska ordinera den lämpligaste formuleringen och styrkan enligt vikt och dos. Alternativa formuleringar av perampanel finns tillgängliga, inklusive oral suspension.

Partiella anfall

Perampanel vid doser på 4 mg/dag till 12 mg/dag har visat sig vara effektiv behandling av partiella anfall.

I nedanstående tabell sammanfattas den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 4 års ålder. Mer information finns under tabellen.

	Vuxna/ungdomar (12 år och äldre)	Barn (4–11 år) som väger:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Rekommenderad startdos	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titring (stegvis)	2 mg/dag (inte oftare än med en	2 mg/dag (inte oftare än med en	1 mg/dag (inte oftare än med en	1 mg/dag (inte oftare än med en

	veckas intervall)	veckas intervall)	veckas intervall)	veckas intervall)
Rekommend erad underhållsdos	4–8 mg/dag	4–8 mg/dag	4–6 mg/dag	2–4 mg/dag
Titring (stegvis)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	1 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	0,5 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)
Rekommend erad maximal dos	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

Vuxna, ungdomar ≥ 12 år

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg/dag, kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 4 till 11 år) som väger ≥ 30 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag upp till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 4 till 11 år) som väger 20 kg och < 30 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 1 mg/dag. Dosen kan ökas med 1 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 4 mg/dag till 6 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 6 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 1 mg/dag upp till 8 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 4 till 11 år) som väger < 20 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 1 mg/dag. Dosen kan ökas med 1 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som

beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos om 2 mg/dag till 4 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 4 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 0,5 mg/dag upp till 6 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall

Perampanel vid en dos på upp till 8 mg/dag har visat sig vara effektivt vid primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

I nedanstående tabell sammanfattas den rekommenderade doseringen för vuxna, ungdomar och barn från 7 års ålder. Mer information finns under tabellen.

	Vuxna/ungdomar (12 år och äldre)	Barn (7–11 år) som väger:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Rekommenderad startdos	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titring (stegvis)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	1 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	1 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)
Rekommenderad	Upp till 8 mg/dag	4–8 mg/dag	4–6 mg/dag	2–4 mg/dag

underhållsdos				
Titration (stegvis)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	2 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	1 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)	0,5 mg/dag (inte oftare än med en veckas intervall)
Rekommenderad maximal dos	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

Vuxna, ungdomar ≥ 12 år

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på upp till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg/dag, kan dosen ökas upp till 12 mg/dag, vilket kan vara effektivt hos vissa patienter (se avsnitt 4.4). Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som tar läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 7 till 11 år) som väger ≥ 30 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 2 mg/dag. Dosen kan ökas med 2 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på 4 mg/dag till 8 mg/dag. Beroende på den enskilda

patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 8 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 2 mg/dag upp till 12 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstid för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 7 till 11 år) som väger 20 kg och < 30 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 1 mg/dag. Dosen kan ökas med 1 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på 4 mg/dag till 6 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 6 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 1 mg/dag upp till 8 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Barn (från 7 till 11 år) som väger < 20 kg

Behandling med Fycompa bör startas med en dos på 1 mg/dag. Dosen kan ökas med 1 mg (antingen en gång i veckan eller varannan vecka beroende på övervägandena om halveringstid som beskrivs nedan) baserat på klinisk effekt och tolerabilitet till en underhållsdos på 2 mg/dag till 4 mg/dag. Beroende på den enskilda patientens kliniska svar och tolerans vid en dos på 4 mg/dag kan dosen ökas stegvis med 0,5 mg/dag upp till 6 mg/dag. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som inte förkortar halveringstid

en för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än varannan vecka. Patienter som samtidigt tar andra läkemedel som förkortar halveringstiden för perampanel (se avsnitt 4.5) bör inte titreras oftare än en gång i veckan.

Utsättande

Det rekommenderas att utsättande sker gradvis för att minimera risken för rebound-anfall. På grund av dess långa halveringstid och den efterföljande långsamma minskningen av plasmakoncentrationen kan perampanel emellertid sättas ut abrupt om det är absolut nödvändigt.

En missad dos

Då perampanel har en lång halveringstid bör patienten vänta och ta nästa dos som vanligt.

Om patienten missar mer än 1 dos under en sammanhängandeperiod på mindre än 5 halveringstider (tre veckor för patienter som inte tar antiepileptika (anti-epileptic drugs, AED) som inducerar metabolismen av perampanel, en vecka för patienter som tar AED som inducerar metabolism av perampanel(se avsnitt 4.5) bör man överväga att påbörja behandlingen igen från den senaste dosnivån.

Om en patient har avbrutit perampanel-behandlingen under en sammanhängande period på mer än fem halveringstider rekommenderas att anvisningarna för den initiala dosen följs, enligt ovan.

Äldre (65 år och äldre)

Kliniska studier av Fycompa hos patienter med epilepsi omfattade inte ett tillräckligt stort antal patienter över 65 år för att fastställa om deras respons skiljer sig från yngre patienters. Analys av säkerhetsinformation hos 905 äldre patienter som behandlades med perampanel (i dubbelblinda studier utförda på andra indikationer än epilepsi) visade inga åldersrelaterade skillnader i säkerhetsprofilen. I kombination med avsaknaden av åldersrelaterade skillnader vid exponering av perampanel indikerar resultaten att dosjustering hos äldre patienter inte är nödvändig. Perampanel ska användas med försiktighet till äldre med tanke på potentiella interaktioner hos patienter som tar flera läkemedel samtidigt (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion. Användning hos patienter med måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion eller patienter som genomgår hemodialys rekommenderas inte.

Nedsatt leverfunktion

Dosökningar hos patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska vara baserade på kliniskt svar och tolerabilitet. För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion kan dosering startas med 2 mg. Patienter bör titreras upp med 2 mg högst varannan vecka grundat på tolerabilitet och effekt. Dosering av perampanel för patienter med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion ska inte överstiga 8 mg. Användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion rekommenderas inte.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för perampanel för barn under 4 år har ännu inte fastställts för partiella anfall eller för barn under 7 år för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Administreringssätt

Fycompa ska tas oralt som singeldos vid sänggående. Den kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Tabletten ska sväljas hel med ett glas vatten. Den ska inte tuggas, krossas eller delas. Tabletterna går inte att dela exakt eftersom de saknar brytskåra.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Själv mordstankar

Själv mordstankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika vid flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för själv mordstankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid användning av perampanel.

Därför ska patienter (barn, ungdomar och vuxna) övervakas avseende tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att söka medicinsk rådgivning om tecken på själv mordstankar och självmordsbeteende uppstår.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats (frekvens okänd, se avsnitt 4.8) med koppling till behandling med perampanel.

När läkemedlet skrivs ut ska patienter informeras om tecken och symtom och noga övervakas beträffande hudreaktioner. Symtomen på DRESS innefattar normalt, men inte endast, feber, utslag associerade med annat organengagemang, lymfadenopati, onormala leverfunktionsvärden och eosinofili. Observera att tidiga tecken på överkänslighet, t.ex. feber eller lymfadenopati, kan förekomma även om inga utslag förekommer.

Symtom på SJS inkluderar normalt, men inte uteslutande, avlossning av huden (epidermal nekros/blåsor) < 10 %, erytematös hud (konfluent), snabbt förlopp, smärtsamma lesioner med "måltavla-utseende" och/eller purpuriska fläckar med bred spridning eller utbredd erytem (konfluent), bullös/erosiv påverkan på fler än två slemhinnor.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer ska perampanel omedelbart sättas ut och en annan behandling ska övervägas (enligt vad som är lämpligt).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion, som till exempel SJS eller DRESS vid användning av perampanel får behandlingen med perampanel inte återupptas för den här patienten vid något tillfälle.

Absensanfall och myokloniska anfall

Absensanfall och myokloniska anfall är två vanliga generaliserade anfallstyper som ofta förekommer hos patienter med idiopatisk generaliserad epilepsi (IGE). Det är känt att andra antiepileptika kan framkalla eller förvärra dessa anfallstyper. Patienter med myokloniska anfall och absensanfall ska övervakas under behandling med Fycompa.

Centrala och perifera nervsystemet

Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Hormonella preventivmedel

Vid doser på 12 mg/dag kan Fycompa minska effekten av progesteroninnehållande hormonella preventivmedel. Därför rekommenderas kompletterande icke-hormonella preventivmedel vid användning av Fycompa (se avsnitt 4.5) i dessa fall.

Fall

Det förefaller finnas en ökad risk för fall, särskilt för äldre. Den underliggande orsaken är oklar.

Aggression, psykotiska störningar

Aggressivt, fientligt och onormalt beteende har rapporterats hos patienter som behandlas med perampanel. Hos patienter som behandlades med perampanel i kliniska prövningar rapporterades aggression, ilska, irritabilitet och psykotiska störningar mer frekvent vid högre doser. De flesta av de rapporterade händelserna var antingen milda eller måttliga och återgick antingen spontant eller vid dosjustering. Tankar på att skada andra, fysiska överfall eller hotfullt beteende observerades emellertid hos vissa patienter (< 1 % i kliniska prövningar av perampanel). Tankar på mord har rapporterats hos patienter. Patienter och vårdare bör informeras om att omedelbart meddela hälso- och sjukvårdspersonal om betydande förändringar av humöret eller av beteendemönstret observeras. Dosen ska minskas om sådana symtom uppkommer och avbrytande av behandlingen ska övervägas om symtomen är svåra (se avsnitt 4.2).

Missbrukspotential

Försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med ett tidigare drogmissbruk och patienten ska övervakas avseende symtom på missbruk av perampanel.

Samtidiga CYP 3A-inducerande antiepileptika

Svarsfrekvenserna efter tillägg av perampanel vid fasta doser var lägre när patienter samtidigt behandlades med CYP3A-enzyminducerande antiepileptika (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin) jämfört med svarsfrekvenserna för patienter som samtidigt behandlades med icke-enzyminducerande antiepileptika. Patienters svar ska övervakas när de byter från samtidiga icke-inducerande antiepileptika till enzyminducerande läkemedel

och vice versa. Beroende på det enskilda kliniska svaret och toleransen kan dosen ökas eller minskas med 2 mg i taget (se avsnitt 4.2).

Övriga samtidiga (ej antiepileptika) cytokrom P450-inducerande eller -hämmande läkemedel

Patienter ska övervakas noga avseende tolerans och kliniskt svar vid tillägg eller utsättning av cytokrom P450-inducerare eller -hämmare, eftersom plasmanivåerna för perampanel kan minskas eller ökas. Dosen av perampanel kan behöva justeras i enlighet med detta.

Hepatotoxicitet

Fall av hepatotoxicitet (huvudsakligen ökat leverenzym) med perampanel i kombination med andra antiepileptiska läkemedel har rapporterats. Om ökat leverenzym observeras bör övervakning av leverfunktionen övervägas.

Hjälpämnen

Laktosintolerans

Fycompa innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör därför inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Fycompa anses inte vara en stark inducerare eller hämmare av cytokrom P450 eller UGT-enzymmer (se avsnitt 5.2).

Hormonella preventivmedel

Hos friska kvinnor som fick 12 mg (men inte 4 eller 8 mg/dag) i 21 dagar tillsammans med ett kombinerat p-piller har Fycompa visats minska levonorgestrelexponeringen (genomsnittliga $C_{\max}$ - och AUC-värden minskade vart och ett med 40 %). AUC för etinylestradiol påverkades inte av Fycompa 12 mg medan $C_{\max}$ minskade med 18 %. Därför bör en potentiellt minskad effekt av hormonella progesteroninnehållande preventivmedel beaktas för kvinnor som behöver Fycompa 12 mg/dag och en ytterligare pålitlig preventivmetod (spiral, kondom) bör användas (se avsnitt 4.4).

Interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika

Eventuella interaktioner mellan Fycompa och andra antiepileptika (AED) bedömdes i kliniska studier. En populationsfarmakokinetisk analys av tre poolade fas 3-studier på ungdomar och vuxna patienter med partiella anfall utvärderade effekten av Fycompa (upp till 12 mg en gång dagligen) på farmakokinetiken för andra antiepileptika. I en annan populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från tjugo fas 1-studier med friska personer, med Fycompa upp till 36 mg och en fas 2-studie och sex fas 3-studier på barn, ungdomar och vuxna med partiella anfall eller primära generaliserade tonisk-kloniska anfall, med Fycompa upp till 16 mg en gång dagligen, utvärderades effekten av samtidiga antiepileptika på clearance för perampanel. Effekten av interaktionerna på genomsnittlig steady state-koncentration sammanfattas i tabellen nedan.

Samtidigt administrerade AED	Påverkan av AED på Fycompa-koncentrationen	Påverkan av Fycompa på AED-koncentrationen
Karbamazepin	3-faldig minskning	<10 % minskning
Klobazam	Ingen påverkan	<10 % minskning
Klonazepam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Lamotrigin	Ingen påverkan	<10 % minskning
Levetiracetam	Ingen påverkan	Ingen påverkan
Oxkarbazepin	2-faldig minskning	35 % ökning ¹⁾
Fenobarbital	20 % minskning	Ingen påverkan
Fenytoin	2-faldig minskning	Ingen påverkan
Topiramet	20 % minskning	Ingen påverkan
Valproinsyra	Ingen påverkan	<10 % minskning
Zonisamid	Ingen påverkan	Ingen påverkan

1) Den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin har inte bedömts.

Baserat på resultat från en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall ökade totalt clearance av Fycompa vid samtidig administrering av karbamazepin (3-faldigt) och fenytoin eller oxkarbazepin (2-faldigt), vilka är välkända inducerare av metabolismenzymer (se avsnitt 5.2). Denna effekt bör tas i beaktande och hanteras när dessa antiepileptiska läkemedel läggs till eller tas bort från en patients behandlingsregim. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramet, zonisamid, klobazam, lamotrigin och valproinsyra påverkade inte clearance för Fycompa på ett kliniskt relevant sätt.

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall påverkade inte Fycompa clearance av klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoin, topiramat, zonisamid, karbamazepin, klobazam, lamotrigin och valproinsyra på ett kliniskt relevant sätt vid den högsta dosen perampanel som utvärderades (12 mg/dag).

Perampanel minskade clearance för oxkarbazepin med 26 %. Oxkarbazepin metaboliseras snabbt av reduktasenzym i cytosol till den aktiva metaboliten monohydroxykarbazepin. Effekten av perampanel på monohydroxykarbazepin-koncentrationer är inte känd.

Perampanel doseras till klinisk effekt oavsett andra AED.

Effekt av perampanel på CYP3A-substrat

Hos friska personer minskade Fycompa (6 mg en gång per dag i 20 dagar) AUC för midazolam med 13 %. En större minskning av exponeringen av midazolam (eller andra känsliga CYP3A-substrat) vid högre doser av Fycompa kan inte uteslutas.

Effekt av cytokrom P450-inducerare på perampanels farmakokinetik

Starka inducerare av cytokrom P450, såsom rifampicin och hypericum, förväntas minska perampanelkoncentrationerna och risken för högre plasmakoncentrationer av reaktiva metaboliter vid

förekomst av dessa inducerare har inte uteslutits. Felbamat har visats minska koncentrationerna av vissa läkemedel och kan även minska perampanelkoncentrationerna.

Effekt av cytokrom P450-hämmare på perampanels farmakokinetik

Hos friska personer ökade CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg en gång dagligen i 10 dagar) AUC för perampanel med 20 % och förlängde halveringstiden för perampanel med 15 % (67,8 timmar mot 58,4 timmar). Större effekter kan inte uteslutas när perampanel kombineras med en CYP3A-hämmare med längre halveringstid än ketokonazol eller när hämmaren ges under en längre tid.

Levodopa

Hos friska personer hade Fycompa (4 mg en gång per dag i 19 dagar) ingen effekt på $C_{\max}$ eller AUC för levodopa.

Alkohol

Effekterna av perampanel beträffande vakenhet och vaksamhet, såsom påverkan på körförmågan, var additiva eller synergistiska till alkoholens egna effekter i en farmakodynamisk interaktionsstudie hos friska personer. Flera doseringar av perampanel 12 mg/dag ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet bedömt med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala (se avsnitt 5.1). Dessa effekter kan också observeras när Fycompa används i kombination med andra centralnervöst dämpande preparat.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en populationsfarmakokinetisk analys av ungdomar i åldern ≥ 12 år och barn från 4 till 11 år fanns inga märkbara skillnader jämfört med den vuxna populationen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder och preventivmedel för män och kvinnor

Fycompa rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel om behandling inte är absolut nödvändig. Fycompa kan minska effektiviteten av hormonella progesteroninnehållande preventivmedel. Ett ytterligare, icke-hormonellt preventivmedel rekommenderas därför (se avsnitten 4.4 och 4.5).

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av perampanel hos gravida kvinnor. Studier på djur indikerade inga teratogena effekter hos råtta eller kanin, men embryotoxicitet observerades hos råtta vid maternellt toxiska doser (se avsnitt 5.3). Fycompa rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Studier på lakterande råttor har visat utsöndring av perampanel och/eller dess metaboliter i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). Det är inte känt om perampanel utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen

eller avbryta/avstå från behandling med Fycompa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

I fertilitetsstudien hos råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid höga doser (30 mg/kg) hos honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Det förekom ingen påverkan på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Effekten av perampanel på fertilitet hos människa har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fycompa har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Perampanel kan orsaka yrsel och somnolens och kan därför påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Patienter avråds från att köra fordon, sköta komplicerade maskiner eller ägna sig åt andra potentiellt farliga aktiviteter tills det har fastställts huruvida perampanel påverkar förmågan att utföra dessa uppgifter (se avsnitt 4.4 och 4.5).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I alla kontrollerade och okontrollerade studier hos patienter med partiella anfall har 1 639 patienter fått perampanel varav 1 147 har behandlats i 6 månader och 703 i över 12 månader.

I den kontrollerade och okontrollerade studien på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall har 114 patienter fått perampanel varav 68 har behandlats i 6 månader och 36 i över 12 månader.

Biverkningar som leder till behandlingsavbrott:

I de kontrollerade kliniska fas 3-prövningarna på partiella anfall var frekvensen behandlingsavbrott som en följd av biverkningar 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) och 13,7 % (35/255) hos patienter som randomiserats att få perampanel vid rekommenderade doser på 4 mg, 8 mg respektive 12 mg/dag, och 1,4 % (6/442) hos patienter som randomiserats att få placebo. De vanligaste biverkningarna (≥ 1 % i hela perampanelgruppen och fler än i placebogruppen) som ledde till behandlingsavbrott var yrsel och somnolens.

I den kontrollerade kliniska fas 3-prövningen på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall var frekvensen behandlingsavbrott till följd av en biverkning 4,9 % (4/81) hos patienter som randomiserats till att få perampanel 8 mg och 1,2 % (1/82) hos patienter som randomiserats till att få placebo. Den biverkning som oftast ledde till behandlingsavbrott (≥ 2 % i perampanelgruppen och mer än i placebogruppen) var yrsel.

Användning efter marknadsföring

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR), inklusive läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats med koppling till behandling med perampanel (se avsnitt 4.4).

Lista över biverkningar i tabellform

I tabellen nedan listas biverkningar, som identifierades baserat på en genomgång av hela kliniska säkerhetsdatabasen för Fycompa, efter systemorganklass och frekvens. Följande system har använts för klassificeringen av biverkningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningarna i minskande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Minskad aptit Ökad aptit		
Psyksiska störningar		Aggression Ilska Ångest Förvirring	Själv mordstankar Själv mordsförsök Hallucinationer Psykotiska störningar	
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Somnolens	Ataxi Dysartri Balansrubbning Irritabilitet		
Ögon		Diplopi Dimsyn		
		Vertigo		

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan				
Magtarmkanalen		Illamående		
Hud och subkutan vävnad				Läkemedelsbiverkning med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)* Stevens-Johnsons syndrom (SJS)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggont		
Allmänna symtom		Gångstörning Trötthet		
Undersökningar		Viktökning		
Skador och förgiftningar och behandlings		Fall		

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
komplikationer				

* Se avsnitt 4.4

Pediatriisk population

Baserat på databasen över kliniska prövningar hos 196 ungdomar som exponerats för perampanel i dubbelblinda studier för partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, var den totala säkerhetsprofilen hos ungdomar liknande den för vuxna, förutom gällande aggression, som observerades mer frekvent hos ungdomar än hos vuxna.

Baserat på databasen över kliniska prövningar för 180 pediatriiska patienter som exponerats för perampanel i en öppen multicenterstudie var den totala säkerhetsprofilen hos barn likartad med den som fastställts för ungdomar och vuxna, förutom för somnolens, irritabilitet, aggression och agitation vilka observerades oftare i den pediatriiska studien jämfört med studier med ungdomar och vuxna.

Tillgängliga data för barn tydde inte på några kliniskt signifikanta effekter av perampanel på tillväxt- och utvecklingsparametrar, inklusive kroppsvikt, längd, sköldkörtelfunktion, nivån av insulinliknande tillväxtfaktor (IGF-1), kognition (enligt bedömning med Aldenkamp-Baker neuropsykologiskt bedömningsschema [ABNAS]), beteende (enligt bedömning med checklista för barns beteende [CBCL]) och finmotorik (enligt bedömning med Lafayette

Grooved Pegboard Test [LGPT]). Långsiktiga effekter (mer än 1 år) på inlärning, intelligens, tillväxt, endokrin funktion och pubertet hos barn är dock fortfarande okända.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Det har efter marknadsföring förekommit fall av avsiktlig och oavsiktlig överdosering hos pediatrika patienter med perampaneldoser upp till 36 mg och hos vuxna patienter med doser upp till 300 mg. Biverkningarna som observerades omfattade förändrad mental status, oro, aggressivt beteende, koma och sänkt medvetandegrad. Patienterna återhämtade sig utan följdtilstånd.

Det finns ingen särskild antidot tillgänglig mot effekterna av perampanel.

Allmänt stödjande vård av patienten är indicerad och omfattar övervakning av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Med anledning av den långa halveringstiden kan

effekterna som orsakats av perampanel vara långvariga. På grund av lågt njurclearance är det osannolikt att specifik behandling, såsom forcerad diures, dialys eller hemoperfusion, är av värde.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, övriga antiepileptika,
ATC-kod: N03AX22

Verkningsmekanism

Perampanel är den första i klassen selektiva, icke-kompetitiva antagonist till jonotropa α -amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazolpropionsyra (AMPA) glutamatreceptorer på postsynaptiska neuroner. Glutamat är den primära stimulerande neurotransmittorn i det centrala nervsystemet och är inblandad i ett antal neurologiska störningar orsakade av hyperexcitation av nervsystemet. Aktivisering av AMPA-receptorer av glutamat tros vara orsaken till de flesta snabba excitatoriska synaptiska transmissionerna i hjärnan. I *in vitro*-studier konkurrerade inte perampanel med AMPA vid bindning till AMPA-receptorn, utan bindningen av perampanel blev utträngd av icke-kompetitiva AMPA-receptorantagonister, vilket indikerar att perampanel är en icke-kompetitiv AMPA-receptorantagonist. *In vitro* hämmade perampanel AMPA-inducerad (men inte NMDA-inducerad) ökning av intracellulärt kalcium. *In vivo* förlängde perampanel signifikant anfallsfördröjningen i en AMPA-inducerad anfallsmodell.

Den precisa mekanismen för hur perampanel använder sin antiepileptiska effekt hos människor återstår att klargöras.

Farmakodynamisk effekt

En farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys utfördes baserat på de poolade data från de tre effekt-studierna för partiella anfall. Dessutom utfördes en farmakokinetisk-farmakodynamisk (effekt) analys av en effektstudie på primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall. I båda analyserna är perampanelexponering korrelerad med minskad anfallsfrekvens.

Psykomotorisk funktion

Enskilda och flera doser på 8 mg och 12 mg försämrade den psykomotoriska funktionen hos friska frivilliga på ett dosrelaterat sätt. Effekterna av perampanel vid komplexa uppgifter, t.ex. körförmågan, hade additiv eller synergistisk effekt med alkoholens försämrade effekter. Psykomotoriska funktioner återgick till basline inom två veckor efter utsättandet av perampanel.

Kognitiv funktion

I en studie utförd på friska frivilliga för att bedöma effekterna av perampanel på vakenhet och minne med en standarduppsättning av undersökningar, hittades inga effekter av perampanel efter enskilda eller flera doser av perampanel på upp till 12 mg/dag.

I en kontrollerad placebostudie som utfördes på ungdomar observerades inga signifikanta kognitiva förändringar för perampanel i förhållande till placebo enligt bedömning med CDR-SGC-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition Score). I den öppna förlängningsstudien observerades inga

signifikanta förändringar enligt den globala CDR-skalan efter 52 veckors behandling med perampanel (se avsnitt 5.1 Pediatrisk population).

I en öppen, okontrollerad studie som utfördes med pediatrika patienter observerades inga kliniskt viktiga förändringar av kognition i förhållande till baslinjen, bedömt med ABNAS, efter tilläggsbehandling med perampanel (se avsnitt 5.1 Pediatrisk population).

Vakenhet och sinnesstämning

Nivåer av vakenhet (uppmärksamhet) minskade på ett dosrelaterat sätt hos friska personer som fick en dos på 4–12 mg perampanel/dag. Sinnesstämningen försämrades enbart efter doser på 12 mg/dag. Förändringarna i sinnesstämningen var små och speglade en allmän vakenhetssänkning. Flera doser av perampanel om 12 mg/dag ökade även alkoholens effekter på vaksamhet och vakenhet och ökade nivåerna av ilska, förvirring och nedstämdhet som bedöms med Profile of Mood State-formuläret (POMS) på en fempunktsvärderingsskala.

Hjärtelektrofysiologi

Perampanel förlängde inte QTc-intervallet vid administrering i dagliga doser på upp till 12 mg/dag, och hade inte någon dosrelaterad eller kliniskt viktig effekt på QRS-duration.

Klinisk effekt och säkerhet

Partiella anfall

Effekten av perampanel som tilläggsbehandling hos patienter med partiella anfall fastställdes i tre 19-veckors randomiserade,

dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier hos vuxna och ungdomar. Patienterna hade partiella anfall med eller utan sekundär generalisering och var inte tillräckligt kontrollerade med ett till tre samtidiga AED. Under en 6 veckor lång baslinjeperiod skulle patienterna ha fler än fem anfall och de anfallsfria perioderna fick inte överstiga 25 dagar. I de tre studierna hade patienterna i genomsnitt haft epilepsi omkring 21,06 år. Mellan 85,3 % och 89,1 % av patienterna tog två till tre samtidiga AED med eller utan samtidig vagusnervstimulering.

Två studier (studie 304 och 305) jämförde doserna av perampanel 8 och 12 mg/dag med placebo och den tredje studien (studie 306) jämförde doserna av perampanel 2, 4 och 8 mg/dag med placebo. I alla tre studierna randomiserades och titrerades patienterna till den randomiserade dosen efter en baslinjefas på 6 veckor för att fastställa anfallsfrekvensen från baslinje före randomiseringen. Under titreringsfasen i alla tre studierna startades behandlingen med 2 mg/dag och ökades veckovis med 2 mg/dag till måldosen. Patienter som upplevde oacceptabla biverkningar kunde kvarstå på samma dos eller sänka dosen till den senaste tolererade dosen. I samtliga tre studier följdes titreringsfasen av en underhållsfas som varade i 13 veckor, under vilken patienterna kvarstod på en stabil dos av perampanel.

De totala svarsfrekvenserna på 50 % var för placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % och 12 mg 35 %. En statistiskt signifikant effekt på reduktionen av 28 dagars anfallsfrekvens (baslinje till behandlingsfas) jämfört med placebogruppen sågs med perampanel-behandling vid doser på 4 mg/dag (studie 306), 8 mg/dag (studie 304, 305 och 306) samt 12 mg/dag (studie 304 och 305). De 50-procentiga svarsfrekvenserna i grupperna som fick 4

mg, 8 mg och 12 mg var 23,0 %, 31,5 % respektive 30,0 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika, medan de var 33,3 %, 46,5 % och 50,0 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Dessa studier visar att administrering av perampanel en gång dagligen i doser på 4 mg till 12 mg var signifikant mer effektiv än placebo som en tilläggsbehandling i denna population.

Data från placebokontrollerade studier visar att förbättringar av anfallskontroll observeras med en dos av perampanel på 4 mg en gång dagligen och effekten ökar när dosen ökar till 8 mg/dag. Ingen effektfördel sågs vid dosen 12 mg jämfört med dosen på 8 mg i den totala populationen. Fördel vid endos på 12 mg sågs hos vissa patienter som tolererade dosen på 8 mg och när det kliniska svaret på den dosen var otillräckligt. En kliniskt meningsfull minskning av anfallsfrekvensen jämfört med placebo uppnåddes så tidigt som under den andra veckan av doseringen när patienterna nådde en daglig dos på 4 mg.

I de kliniska studierna blev 1,7-5,8 % av de patienter som fick perampanel anfallsfria under den tre månader långa underhållsperioden jämfört med 0-1,0 % av de som fick placebo.

Öppen förlängningsstudie

Nittiosju procent av patienterna som slutförde de randomiserade studierna i patienter med partiella anfall registrerades i den öppna förlängningsstudien (n=1 186). Patienter från den randomiserade studien övergick till perampanel under 16 veckor följt av en långvarig underhållsperiod (≥ 1 år). Den dagliga medeldosen var 10,05 mg.

Primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall

Perampanel som tilläggsbehandling för patienter i åldern 12 år och äldre med idiopatisk generaliserad epilepsi som får primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall fastställdes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie (studie 332). Lämpliga patienter som stod på en stabil dos av ett till tre antiepileptika och som fick minst tre primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under den 8 veckor långa baslinjeperioden randomiserades till att få antingen perampanel eller placebo. Populationen omfattade 164 patienter (perampanel n=82, placebo n=82). Patienterna titrerades under fyra veckor till en måldos på 8 mg per dag eller högsta tolererade dos och behandlades i ytterligare 13 veckor på den sista dosnivå som uppnåddes i slutet av titreringsperioden. Den totala behandlingsperioden var 17 veckor. Studieläkemedlet gavs en gång per dag.

Den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall under underhållsperioden var signifikant högre i perampanelgruppen (58,0 %) än i placebogrupper (35,8 %), $p=0,0059$. Den 50-procentiga svarsfrekvensen var 22,2 % i kombination med enzyminducerande antiepileptika och 69,4 % när perampanel gavs i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Antalet patienter i perampanelgruppen som tog enzyminducerande antiepileptika var litet ($n = 9$). Den procentuella medianförändringen av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall per 28 dagar under titrerings- och underhållsperioderna (kombinerat) i förhållande till före randomisering var större med perampanel ($-76,5\%$) än med placebo ($-38,4\%$), $p<0,0001$. Under den tre månader långa underhållsperioden i de kliniska studierna blev 30,9 % (25/81) av de patienter som fick perampanel fria från primärt generaliserade

tonisk-kloniska anfall jämfört med 12,3 % (10/81) av dem som fick placebo.

Övriga subtyper av idiopatiska generaliserade anfall

Effekt och säkerhet för perampanel för patienter med myokloniska anfall har inte fastställts. Tillgängliga data är otillräckliga när det gäller att bekräfta effekten av perampanel vid myokloniska anfall.

Effekten av perampanel i behandlingen av absensanfall har inte kunnat påvisas på ett övertygande sätt. I Studie 332, i patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som också hade myokloniska anfall uppnåddes anfallsfrihet hos 16,7 % (4/24) av de patienter som fick perampanel jämfört med 13,0 % (3/23) av de som fick placebo. Hos patienter med samtidiga absensanfall uppnåddes anfallsfrihet hos 22,2 % (6/27) av de patienter som fick perampanel jämfört med 12,1 % (4/33) av dem som fick placebo. Total anfallsfrihet uppnåddes hos 23,5 % (19/81) av de patienter som fick perampanel jämfört med 4,9 % (4/81) av dem som fick placebo.

Öppen förlängningsfas

Av de 140 patienter som fullföljt Studie 332 hade 114 patienter (81,4 %) börjat i förlängningsfasen. Patienter från den randomiserade prövningen bytte till perampanel under 6 veckor som följdes av en lång underhållsperiod (≥ 1 år). Under förlängningsfasen fick 73,7 % (84/114) av patienterna en modal daglig perampaneldos som var högre än 4 till 8 mg/dag och 16,7 % (19/114) fick en modal daglig dos som var högre än 8 till 12 mg/dag. En minskning av frekvensen av primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall på minst 50 % sågs hos 65,9 % (29/44) av patienterna efter 1 års behandling under förlängningsfasen (i

förhållande till deras utgångsfrekvens av anfall innan de fick perampanel). Dessa data överensstämde med dem för procentuell förändring av anfallsfrekvens och visade att den 50-procentiga svarsfrekvensen för primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall i stort sett var stabil över tid från omkring vecka 26 till slutet av år 2. Liknande resultat sågs när alla anfall respektive absensanfall vs. myokloniska anfall utvärderades över tid.

Omställning till monoterapi

I en retrospektiv studie av klinisk praxis övergick 51 patienter med epilepsi som fick perampanel som tilläggsbehandling till perampanel som monoterapi. Majoriteten av dessa patienter hade en anamnes på partiella anfall. Av dessa övergick 14 patienter (27 %) till tilläggsbehandling under de följande månaderna. Trettiofyra (34) patienter följdes upp under minst 6 månader och av dessa kvarstod 24 patienter (71 %) på perampanel som monoterapi i minst 6 månader. Tio (10) patienter följdes upp under minst 18 månader och av dessa kvarstod 3 patienter (30 %) på perampanel som monoterapi i minst 18 månader.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Fycompa för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandlingsresistenta epilepsier (lokalisationsrelaterade och åldersrelaterade epilepsisyndrom) (information om användning hos ungdomar och pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

De tre pivotala dubbelblinda placebokontrollerade fas 3-studierna omfattade 143 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten

hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

Studie 332 omfattade 22 ungdomar mellan 12 och 18 års ålder. Resultaten hos dessa ungdomar liknade dem som observerades hos den vuxna populationen.

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie under 19 veckor med en öppen förlängningsfas (Studie 235) utfördes för att utvärdera kortsiktiga kognitionseffekter av Fycompa (måldosintervall på 8 till 12 mg en gång dagligen) som tilläggsbehandling till 133 (Fycompa n=85, placebo n=48) ungdomar, i åldrarna 12 till 18 år, med otillräckligt kontrollerade partiella anfall. Den kognitiva förmågan bedömdes enligt CDR-SGC-t-skalan (Cognitive Drug Research System Global Cognition t-Score), som är sammansatta poäng härledda från 5 områden där uppmärksamhetsstyrka, oavbruten uppmärksamhet, kvalitet på episodiskt sekundärminne, kvalitet på arbetsminne och minneshastighet testas. Medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den dubbelblinda behandlingen (19 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan var 1,1 (7,14) i placebogrupper och (minus) -1,0 (8,86) i perampanelgruppen, med skillnad mellan behandlingsgrupperna i minsta kvadratmedelvärde (LS) (95 % KI) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Det fanns ingen statistiskt signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna (p=0,145). Poängen enligt CDR-SGC-t-skalan för placebo och perampanel var 41,2 (10,7) respektive 40,8 (13,0) vid baseline. För patienter med perampanel i den öppna förlängningen (n=112) var medelförändringen (SD) från baseline till slutet av den öppna behandlingen (52 veckor) enligt CDR-SGC-t-skalan (minus) -1,0 (9,91). Denna förändring var inte statistiskt signifikant (p=0,96). Efter upp till 52 veckors behandling

med perampanel (n=114) observerades ingen effekt på bentillväxten. Inga effekter på vikt, längd och sexuell utveckling sågs vid uppföljning upp till 104 veckors behandling (n=114).

En öppen, okontrollerad studie (studie 311) utfördes för att bedöma förhållandet exponering-effekt för perampanel som tilläggsbehandling till 180 pediatrika patienter (i åldern 4 till 11 år) med otillräckligt kontrollerade partiella anfall eller primära generaliserade tonisk-kloniska anfall. Patienterna titrerades under 11 veckor till en måldos på 8 mg/dag eller den högsta tolererade dosen (inte över 12 mg/dag) för patienter som inte samtidigt tog CYP3A-inducerande antiepileptika (karbamazepin, oxkarbazepin, eslikarbazepin och fenytoin) eller 12 mg/dag eller den högsta tolererade dosen (inte över 16 mg/dag) för patienter som samtidigt tar ett CYP3A-inducerande antiepileptiskt läkemedel. Perampaneldosen som uppnåddes i slutet av titreringen kvarstod i 12 veckor (totalt 23 veckors exponering) när kärnstudien slutfördes. Patienter som gick in i förlängningsfasen behandlades i ytterligare 29 veckor med en total exponeringstid på 52 veckor.

Hos patienter med partiella anfall (n = 148 patienter) var medianförändringen av anfallsfrekvensen per 28 dagar, 50 % eller högre svarsfrekvens och frekvensen för anfallsfrihet efter 23 veckors behandling med perampanel -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) respektive 11,5 % (n = 17/148) för totala partiella anfall. Behandlingseffekterna på medianminskningen av anfallsfrekvens (vecka 40-52: n = 108 patienter, -69,4 %), 50 % svarsfrekvens (vecka 40-52: 62,0 %, n = 67/108) och frekvensen för anfallsfrihet (vecka 40-52: 13,0 %, n = 14/108) kvarstod efter 52 veckors behandling med perampanel.

I en delgrupp av patienter med partiella anfall med sekundärt generaliserade anfall (n = 54 patienter) var motsvarande värden -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) respektive 18,5 % (n = 10/54) för sekundärt generaliserade tonisk-kloniska anfall.

Behandlingseffekterna på medianminskningen av anfallsfrekvens (vecka 40-52: n = 41 patienter, -73,8 %), 50 % svarsfrekvens (vecka 40-52: 80,5 %, n = 33/41) och frekvensen för anfallsfrihet (vecka 40-52: 24,4 %, n = 10/41) kvarstod efter 52 veckors behandling med perampanel.

Hos patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (n = 22 patienter, med 19 patienter i åldern 7-< 12 år och 3 patienter i åldern 4-< 7 år) var medianförändringen av anfallsfrekvensen per 28 dagar, 50 % eller högre svarsfrekvens och frekvensen för anfallsfrihet -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22) respektive 54,5 % (n = 12/22). Behandlingseffekterna på medianminskningen av anfallsfrekvens (vecka 40-52: n = 13 patienter, -100,0 %), 50 % svarsfrekvens (vecka 40-52: 61,5 %, n = 8/13) och frekvensen för anfallsfrihet (vecka 40-52: 38,5 %, n = 5/13) kvarstod efter 52 veckors behandling med perampanel. Dessa resultat bör betraktas med försiktighet eftersom antalet patienter är mycket litet.

Liknande resultat erhöles i en delgrupp av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall av idiopatisk generaliserad epilepsi (IGE) (n = 19 patienter, med 17 patienter i åldern 7-< 12 år och 2 patienter i åldern 4-< 7 år. Motsvarande värden var -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) respektive 52,6 % (n = 10/19).

Behandlingseffekterna på medianminskningen av anfallsfrekvens (vecka 40-52: n = 11 patienter, -100,0 %), 50 % svarsfrekvens (vecka 40-52: 54,5 %, n = 6/11) och frekvensen för anfallsfrihet (vecka 40-52: 36,4 %, n = 4/11) kvarstod efter 52 veckors

behandling med perampanel. Dessa resultat bör betraktas med försiktighet eftersom antalet patienter är mycket litet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos perampanel har studerats hos friska vuxna personer (i åldrarna 18 till 79), vuxna, ungdomar och pediatrika patienter med partiella anfall och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall, vuxna med Parkinsons sjukdom, vuxna med diabetisk neuropati, vuxna med multipel skleros och patienter med nedsatt leverfunktion.

Absorption

Perampanel absorberas snabbt efter oral administrering utan tecken på markant förstapassagemetabolism. Samtidig administrering av perampanel tabletter och födoämnen med hög fetthalt hade ingen effekt på maximal plasmaexponering (C_{max}) eller total exponering (AUC_{0-inf}) av perampanel. T_{max} fördröjdes med ungefär 1 timme jämfört med den vid fastande tillstånd.

Distribution

Data från *in vitro*-studier indikerar att perampanel är ca 95 % bunden till plasmaproteiner.

In vitro-studier visar att perampanel inte är ett substrat eller en signifikant hämmare av organiska anjontransporterande polypeptider (OATP) 1B1 och 1B3, organiska anjontransportörer (OAT) 1, 2, 3 och 4, organiska katjontransportörer (OCT) 1, 2 och 3, eller efluxtransportörernas P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Metabolism

Perampanel metaboliseras i stor utsträckning via primär oxidation och sekventiell glukuronidering. Metabolismen för perampanel är primärt medierad av CYP3A baserat på resultat från kliniska studier av friska personer som gavs radioaktivt märkt perampanel och stöds av *in vitro*-studier med rekombinanta humana CYP-enzymmer och humana levermikrosomer.

Efter administrering av radioaktivt märkt perampanel observerades endast spår av perampanelmetaboliter i plasma.

Eliminering

Efter administrering av en dos radioaktivt märkt perampanel till antingen åtta friska vuxna eller äldre personer återfanns ungefär 30 % av uppmätt utsöndrad mängd radioaktivitet i urinen och 70 % i feces. I urin och feces var utsöndrad radioaktivitet primärt sammansatt av en blandning av oxidativa och konjugerade metaboliter. I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från 19 fas 1-studier var den genomsnittliga $t_{1/2}$ av perampanel 105 timmar. Vid dosering i kombination med den starka CYP3A-induceraren karbamazepin var genomsnittlig $t_{1/2}$ 25 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från tjugo fas 1-studier med friska personer som fick perampanel mellan 0,2 och 36 mg antingen som enstaka eller multipla doser, en fas 2- och

fem fas 3-studier med patienter med partiella anfall som fick perampanel mellan 2 och 16 mg/dag och två fas 3-studier på patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel mellan 2 och 14 mg/dag sågs ett linjärt förhållande mellan dos och plasmakoncentrationer av perampanel.

Speciella populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken hos perampanel undersöktes efter en singeldos på 1 mg undersöktes hos 12 patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A resp. B) och jämfördes med 12 friska, demografiskt matchande personer. Det genomsnittliga clearance av obundet perampanel hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion var 188 ml/min vs. 338 ml/min hos matchande kontroller, och hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var den 120 ml/min vs. 392 ml/min hos matchande kontroller. $t_{1/2}$ var längre hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (306 timmar vs 125 timmar) och hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (295 timmar vs 139 timmar) jämfört med matchade friska personer.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos perampanel har inte formellt undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Perampanel utsöndras nästan uteslutande av metabolismen följt av snabb utsöndring av metaboliter och endast spår av perampanelmetaboliter observeras i plasma. I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som hade kreatininclearance från 39 till 160 ml/min och som fick perampanel upp till 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar påverkades inte perampanelclearance av

kreatininclearance. I en populations-farmakokinetisk analys av patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i en placebokontrollerad klinisk studie påverkades inte perampanel-clearance av utgångsvärdet för kreatininclearance.

Kön

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall som fick perampanel upp till 12 mg/dag och patienter med primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall som fick perampanel upp till 8 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar var perampanelclearance hos kvinnor (0,54 l/h) 18 % lägre än hos män (0,66 l/h).

Äldre (65 år och äldre)

I en populationsfarmakokinetisk analys av patienter med partiella anfall (åldersintervallet 12 till 74 år) och primärt generaliserade tonisk-kloniska anfall (åldersintervallet 12 till 58 år) och som tog perampanel upp till 8 eller 12 mg/dag i placebokontrollerade kliniska prövningar förekom inga signifikanta åldersrelaterade effekter på perampanelclearance. Dosjustering hos äldre anses inte vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

I en populationsfarmakokinetisk analys av poolade data från barn i åldrarna 4 till 11 år, unga patienter i åldern ≥ 12 år och vuxna ökade clearance för perampanel med en ökning av kroppsvikten. Därför är dosjustering för barn i åldrarna 4 till 11 år med en kroppsvikt < 30 kg nödvändig (se avsnitt 4.2).

Läkemedelsinteraktionsstudier

In vitro- värdering av läkemedelsinteraktioner

Enzymhämmning av läkemedelsmetabolisering

I humana levermikrosomer hade perampanel (30 µmol/l) en svagt hämmande effekt på CYP2C8 och UGT1A9 bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna.

Enzyminduktion av läkemedelsmetabolisering

Jämfört med positiva kontroller (inklusive fenobarbital, rifampicin) kunde perampanel svagt inducera CYP2B6 (30 µmol/l) och CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) bland de främsta hepatiska CYP- och UGT-enzymerna i odlade humana hepatocyter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Biverkningar som inte har setts i kliniska studier hos människa, men som har setts i djur vid exponeringar liknande klinisk exponering som kan ha möjlig klinisk relevans var som följer:

I fertilitetsstudien på råttor observerades förlängda och oregelbundna brunstperioder vid den maximalt tolererade dosen (30 mg/kg) bland honor. Dessa förändringar påverkade emellertid inte fertiliteten eller tidig embryonalutveckling. Inga effekter på manlig fertilitet observerades.

Överföring till bröstmjolk mättes hos råttor 10 dagar postpartum. Nivåerna nådde sitt maximum efter en timme och var 3,65 gånger nivåerna i plasma.

I en pre- och postnatal toxikologisk utvecklingsstudie hos råttor observerades onormal förlossning och laktation vid maternellt

toxiska doser, och antalet dödsfödselar ökade hos avkomman. Avkommans beteendeutveckling och reproduktiva utveckling påverkades inte, men några parametrar av fysisk utveckling visade vissa förseningar, vilka troligtvis är sekundära till de farmakologiskt orsakade CNS-effekterna av perampanel. Överföring via placenta var relativt låg; 0,09 % eller mindre av administrerad dos observerades i fostret.

Icke-kliniska data visar att perampanel inte är genotoxiskt och inte har någon karcinogen potential. Administrering av maximalt tolererade doser till råttor och apor resulterade i farmakologiskt orsakade CNS-symtom och minskad kroppsvikt vid studiens slut. Det fanns inga förändringar som direkt kunde tillskrivas perampanel i klinisk patologi eller histopatologi.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fycompa 2 mg, 4 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa

Povidon K-29/32

Magnesiumstearat (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Lågsubstituerad hydroxypropylcellulosa

Povidon K-29/32

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910
Talk
Makrogol 8000
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910

Talk

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Svart järnoxid, (E172)

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910

Talk

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

FD&C nr. 2 blå indigokarmin aluminiumlack (E132)

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos 2910

Talk

Makrogol 8000

Titandioxid (E171)

FD&C nr. 2 blå indigokarmin aluminiumlack (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister

Fycompa 2 mg filmdragerade tabletter

Förpackning om 7, endast för första behandlingsveckan, 28 och 98

Fycompa 4 mg filmdragerade tabletter

4 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Fycompa 6 mg filmdragerade tabletter

6 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Fycompa 8 mg filmdragerade tabletter

8 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Fycompa 10 mg filmdragerade tabletter

10 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Fycompa 12 mg filmdragerade tabletter

12 mg – förpackningar om 7, 28, 84 och 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Tyskland

e-post: medinfo_de@eisai.net

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/776/001-023

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 23 juli 2012

Förnyat godkännande: 6 april 2017

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

04/2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.