CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fypalan, 2 mg, tabletki powlekane
Fypalan, 4 mg, tabletki powlekane
Fypalan, 6 mg, tabletki powlekane
Fypalan, 8 mg, tabletki powlekane
Fypalan, 10 mg, tabletki powlekane
Fypalan, 12 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fypalan 2 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 2 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 177,1 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Fypalan 4 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 4 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 175,2 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Fypalan 6 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 6 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 173,3 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Fypalan 8 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 8 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 171,4 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Fypalan 10 mg tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera 10 mg perampanelu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 169,5 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Fypalan 12 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 12 mg perampanelu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletka zawiera 167,6 mg laktozy jednowodnej.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Fypalan 2 mg tabletki powlekane

Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

Fypalan 4 mg tabletki powlekane

Czerwone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

Fypalan 6 mg tabletki powlekane

Pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

Fypalan 8 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

Fypalan 10 mg tabletki powlekane

Zielone, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

Fypalan 12 mg tabletki powlekane

Szare do barwy fioletowej, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 9,1 ± 0,2 mm i grubości 3,8 mm ± 0,3 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fypalan jest wskazany w leczeniu wspomagającym:
- napadów częściowych z napadami wtórnie uogólnionymi lub bez napadów wtórnie uogólnionych u pacjentów w wieku od 4 lat.
- pierwotnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych u pacjentów w wieku od 7 lat z idiopatyczną uogólnioną padaczką.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę perampanelu należy stopniowo zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, w celu optymalizacji równowagi pomiędzy skutecznością i tolerancją.
Perampanel należy przyjmować doustnie, raz na dobę bezpośrednio przed snem.
Lekarz powinien zapisać najwłaściwszą postać farmaceutyczną i moc produktu w zależności od masy ciała i dawki. Perampanel jest dostępny w różnych postaciach farmaceutycznych, w tym w postaci zawiesiny doustnej.

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

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie zaleceń dotyczących dawkowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 4 lat. Dalsze szczegóły podano w poniższej tabeli.

	Osoby dorosłe/młodzież (w wieku od 12 lat)	Dzieci (4–11 lat) o masie ciała:		
		≥ 30 kg	Od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Zalecana dawka początkowa	2 mg/dobę	2 mg/dobę	1 mg/dobę	1 mg/dobę
Dostosowanie dawki (stopniowe zwiększanie)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)
Zalecana dawka podtrzymująca	4–8 mg/dobę	4–8 mg/dobę	4–6 mg/dobę	2–4 mg/dobę
Dostosowanie dawki (stopniowe zwiększanie)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	0,5 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)
Zalecana dawka maksymalna	12 mg/dobę	12 mg/dobę	8 mg/dobę	6 mg/dobę

Osoby dorosłe i młodzież w wieku ≥ 12 lat

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie ze znajdującymi się poniżej zaleceniami dotyczącymi okresu półtrwania), 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.

Dzieci (od 4 do 11 lat) o masie ciała ≥ 30 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy 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 co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Dzieci (od 4 do 11 lat) o masie ciała od 20 kg do < 30 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 1 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 1 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej

od 4 mg/dobę do 6 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy dawce 6 mg/dobę dawkę można stopniowo zwiększać o 1 mg/dobę do 8 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Dzieci (od 4 do 11 lat) o masie ciała < 20 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 1 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 1 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy dawce 4 mg/dobę dawkę można stopniowo zwiększać o 0,5 mg/dobę do 6 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Napady toniczno-kloniczne pierwotnie uogólnione

Wykazano, że leczenie perampanelem w dawkach do 8 mg/dobę jest skuteczne w przypadku napadów padaczkowych toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych.

W poniższej tabeli zamieszczono zestawienie zaleceń dotyczących dawkowania u osób dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 7 lat. Dalsze szczegóły podano w poniższej tabeli.

	Osoby dorosłe/młodzież (w wieku od 12 lat)	Dzieci (7–11 lat) o masie ciała:		
		≥ 30 kg	Od 20 do < 30 kg	< 20 kg
Zalecana dawka początkowa	2 mg/dobę	2 mg/dobę	1 mg/dobę	1 mg/dobę
Dostosowanie dawki (stopniowe zwiększanie)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)
Zalecana dawka podtrzymująca	Do 8 mg/dobę	4–8 mg/dobę	4–6 mg/dobę	2–4 mg/dobę
Dostosowanie dawki (stopniowe zwiększanie)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	2 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	1 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)	0,5 mg/dobę (nie częściej niż co tydzień)
Zalecana dawka maksymalna	12 mg/dobę	12 mg/dobę	8 mg/dobę	6 mg/dobę

Osoby dorosłe i młodzież w wieku ≥ 12 lat
Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie ze znajdującymi się poniżej zaleceniami dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji po dawce 8 mg/dobę, dawkę można zwiększyć do 12 mg/dobę, co może być skuteczne u niektórych pacjentów (patrz punkt 4.4). U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę należy zwiększać nie częściej niż raz na dwa

tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę należy zwiększać nie częściej niż raz w tygodniu.

Dzieci (od 7 do 11 lat) o masie ciała ≥ 30 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 2 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 2 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej od 4 mg/dobę do 8 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy 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 co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Dzieci (od 7 do 11 lat) o masie ciała od 20 kg do < 30 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 1 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 1 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej od 4 mg/dobę do 6 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy dawce 6 mg/dobę dawkę można stopniowo zwiększać o 1 mg/dobę do 8 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Dzieci (od 7 do 11 lat) o masie ciała < 20 kg

Leczenie perampanelem należy rozpocząć od dawki 1 mg/dobę. Dawkę można zwiększać o 1 mg (raz na tydzień lub raz na 2 tygodnie, zgodnie z podanymi poniżej danymi dotyczącymi okresu półtrwania), w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji, do dawki podtrzymującej wynoszącej od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę. W zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji przy dawce 4 mg/dobę dawkę można stopniowo zwiększać o 0,5 mg/dobę do 6 mg/dobę. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które nie skracają okresu półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co 2 tygodnie. U pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze, które skracają okres półtrwania perampanelu (patrz punkt 4.5), dawkę można zwiększać nie częściej niż co tydzień.

Zaprzestanie stosowania

Zaleca się stopniowe odstawianie produktu leczniczego w celu minimalizacji ryzyka nawrotu napadów. Jednak, ze względu na długi okres półtrwania i związane z tym powolne zmniejszanie się stężenia w osoczu, w razie absolutnej konieczności możliwe jest nagłe przerwanie leczenia perampanelem.

Pominięcie dawek

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 perampanelu w leczeniu padaczki nie włączono wystarczającej liczby pacjentów 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, że nie jest konieczne 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 ani z 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. Dawkę należy zwiększać o 2 mg nie częściej niż co 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 ani skuteczności perampanelu u dzieci w wieku poniżej 4 lat z napadami częściowymi ani u dzieci w wieku poniżej 7 lat z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Sposób podawania

Produkt Fypalan należy przyjmować doustnie, raz na dobę przed snem. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletkę należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Tabletki nie należy żuć, rozkruszać ani dzielić.

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 (dzieci, młodzież i dorosłych) 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.

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs, ang. severe cutaneous adverse reactions)
W związku z leczeniem perampanelem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym reakcji na lek przebiegającej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) i zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu (częstość występowania nieznana, patrz punkt 4.8).
Przepisując lek, należy poinformować pacjentów o możliwych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a następnie uważnie monitorować pod kątem reakcji skórnych.

Do objawów DRESS należą zazwyczaj, jednak nie wyłącznie, gorączka, wysypka związana z zajęciem innego układu narządów, limfadenopatia, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby oraz eozynofilia.
Należy pamiętać, że wczesne objawy nadwrażliwości, takie jak gorączka czy limfadenopatia, mogą występować nawet bez widocznej wysypki.

Do objawów SJS należą zwykle, między innymi, oddzielenie się skóry (martwica naskórka / pęcherz) <10%, rumieniowante zmiany skórne (zlewne), gwałtowna progresja, bolesne atypowe zmiany o wyglądzie tarczy strzelniczej i (lub) purpurowe plamki o znacznym rozsiewie lub duży rumień (zlewny), pęcherze/nadżerka w obrębie więcej niż dwóch błon śluzowych.

W razie stwierdzenia przedmiotowych i podmiotowych objawów wskazujących na wystąpienie tego rodzaju działań niepożądanych należy niezwłocznie odstawić perampanel i rozważyć alternatywną metodę leczenia (stosownie do sytuacji).

Jeśli w związku ze stosowaniem perampanelu u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS, w żadnym wypadku nie należy ponownie rozpoczynać u niego leczenia perampanelem.

Napady nieświadomości i miokloniczne
Napady nieświadomości i miokloniczne to dwa rodzaje napadów uogólnionych, które często występują u pacjentów z idiopatyczną, uogólnioną padaczką. Wiadomo, że inne leki przeciwpadaczkowe wywołują lub nasilają napady tego typu. Pacjenci, u których występują napady nieświadomości lub napady miokloniczne, powinni być obserwowani podczas leczenia produktem Fypalan.

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne
Perampanel 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 Fypalan (patrz punkt 4.5 i 4.6).

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

Agresja, zaburzenia psychotyczne
U pacjentów leczonych perampanelem zgłaszano występowanie agresywnych, wrogich i nietypowych zachowań. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów leczonych perampanelem agresję, złość,

rozdrażnienie i zaburzenia psychotyczne zgłaszano częściej po zastosowaniu większych dawek leku. Większość tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowała samoistnie lub po dostosowaniu dawki. Jednakże niektórzy pacjenci mieli myśli o skrzywdzeniu innych osób, napaści fizycznej lub zastraszeniu (<1% w badaniach klinicznych dotyczących perampanelu). Zgłaszano występowanie myśli o zabójstwie u pacjentów. Należy pouczyć pacjentów i opiekunów, aby w razie zaobserwowania znaczących zmian nastroju lub wzorców zachowań, natychmiast powiadomili o tym fachowy personel medyczny. W razie wystąpienia takich objawów należy zmniejszyć dawkę perampanelu, a jeśli objawy mają ciężki charakter – rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.2).

Możliwość nadużywania
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. 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.

Hepatotoksyczność
Zgłaszano przypadki hepatotoksyczności (głównie podwyższone poziomy enzymów wątrobowych) w związku ze stosowaniem perampanelu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. W razie stwierdzenia podwyższonych poziomów enzymów wątrobowych należy rozważyć monitorowanie czynności wątroby.

Substancje pomocnicze

Laktoza
Produkt Fypalan zawiera laktozę i w związku z tym nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne
Wykazano, że u zdrowych kobiet, perampanel 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 perampanelu w dawce 12 mg, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 18%. W związku z tym, u kobiet, u których konieczne jest stosowanie perampanelu w dawce 12 mg/dobę, należy uwzględnić możliwość obniżenia skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron i stosować dodatkową,

skuteczną metodę antykoncepcji (wewnątrzmaciczna wkładka antykoncepcyjna, prezerwatywa) (patrz punkt 4.4).

Interakcje perampanelu z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi
Prawdopodobne interakcje perampanelu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi oceniano w badaniach klinicznych. Wpływ perampanelu (w dawce do 12 mg raz na dobę) na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych oceniano w zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji z trzech badań klinicznych III fazy z udziałem młodzieży i osób dorosłych z napadami częściowymi. W innej zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji z dwudziestu badań fazy I z udziałem zdrowych pacjentów otrzymujących perampanel w dawce do 36 mg oraz z jednego badania fazy II i sześciu badań fazy III z udziałem dzieci, młodzieży i osób dorosłych z napadami częściowymi lub z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi otrzymujących perampanel w dawce do 16 mg raz na dobę, oceniano wpływ innych jednocześnie podawanych leków przeciwpadaczkowych na klirens perampanelu. W tabeli poniżej podsumowano wpływ tych interakcji na średnie stężenia w stanie równowagi:

Lek przeciwpadaczkowy podawany w skojarzeniu	**Wpływ leku przeciwpadaczkowego na stężenie perampanelu**	**Wpływ perampanelu 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	Zmniejszenie o 20%	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.

W oparciu o wyniki analizy farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami padaczkowymi częściowymi oraz pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi stwierdzono, że całkowity klirens perampanelu wzrastał po jednoczesnym podaniu z karbamazepiną (3-krotnie) oraz fenytoiną lub 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. Klonazepam, lewetiracetam, fenobarbital, topiramat, zonisamid, klobazam, lamotrygina ani kwas walproinowy nie wpływały w sposób istotny klinicznie na klirens perampanelu.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej pacjentów z napadami częściowymi perampanel 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 ani kwasu walproinowego.

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 perampanel (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 perampanelu.

Wpływ induktorów cytochromu P450 na farmakokinetykę perampanelu
Przypuszcza się, że silne induktory cytochromu P450, takie jak ryfampicyna i dziurawiec, zmniejszają stężenie perampanelu i nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia w ich obecności wyższych stężeń reaktywnych metabolitów w osoczu. Wykazano, że felbamat zmniejsza stężenie niektórych produktów leczniczych 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.

Lewodopa
U osób zdrowych perampanel (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 (ang. Profile of Mood States) (patrz punkt 5.1). Działania te można również zaobserwować po podawaniu perampanelu w skojarzeniu z innymi przeciwdepresyjnymi produktami leczniczymi hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.
W analizie populacyjnej danych farmakokinetycznych dotyczących młodzieży w wieku ≥ 12 lat oraz dzieci w wieku od 4 do 11 lat, nie stwierdzono istotnych różnic w porównaniu do populacji osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym oraz antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Produkt Fypalan nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że jest to konieczne. Stosowanie perampanelu może zmniejszyć skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających progesteron. W związku z tym zaleca się stosowanie dodatkowo antykoncepcji niehormonalnej (patrz punkty 4.4 i 4.5).

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 gdy podawano go w dawkach toksycznych dla matki zaobserwowano działanie toksyczne na zarodek u szczurów (patrz punkt 5.3). Produkt Fypalan nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią
Na podstawie badań na szczurach w okresie laktacji stwierdzono przenikanie perampanelu i (lub) jego metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy perampanel przenika do mleka

ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Fypalan, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia 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 ani 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 obsługiwania maszyn

Produkt Fypalan wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Perampanel może powodować zawroty głowy i senność, dlatego może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zaleca się, aby pacjenci nie prowadzili pojazdów mechanicznych, nie obsługiwali skomplikowanych maszyn i nie podejmowali innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, przed stwierdzeniem, czy perampanel nie ma negatywnego wpływu 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, 1639 pacjentów otrzymywało perampanel, z czego 1147 leczono przez okres 6 miesięcy, a 703 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi, 114 pacjentów otrzymywało perampanel, z czego 68 leczono przez okres 6 miesięcy, a 36 przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia:
W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy dotyczących częściowych napadów padaczkowych, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) i 13,7% (35/255) u pacjentów randomizowanych do grup przyjmujących perampanel odpowiednio w dawkach 4 mg, 8 mg i 12 mg na dobę oraz 1,4% (6/442) u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Do działań niepożądanych, które najczęściej (≥ 1% w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziły do przerwania leczenia zalicza się zawroty głowy oraz senność.

W kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy dotyczących napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych, odsetek terapii zakończonych odstawieniem leku z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 4,9% (4/81) u pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej perampanel w dawce 8 mg na dobę oraz 1,2% (1/82) u pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej placebo. Działaniem niepożądanym, którego wystąpienie najczęściej (≥ 2% w całej grupie przyjmujących perampanel oraz częściej niż w grupie placebo) prowadziło do przerwania leczenia były zawroty głowy.

Stosowanie po wprowadzeniu perampanelu do obrotu
W związku z leczeniem perampanelem zgłaszano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCARs), w tym reakcji na lek przebiegającej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane, które zidentyfikowano na podstawie pełnych danych z badań klinicznych dotyczących bezpieczeństwa perampanelu. Działania niepożądane

wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję: bardzo częste (≥ 1/10), częste (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt częste (≥ 1/1 000 do < 1/100), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Nieznana**
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia		
Zaburzenia psychiczne		Agresja Gniew Lęk Stan splątania	Myśli samobójcze Próby samobójcze Omamy Zaburzenia psychotyczne	
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Senność	Ataksja Dyzartria Zaburzenia równowagi Drażliwość		
Zaburzenia oka		Podwójne widzenie Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy typu obwodowego		
Zaburzenia żołądka i jelit		Nudności		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Reakcja na lek przebiegająca z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)* Zespół Stevensa-Johnsona (SJS)*
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		Upadki		

powikłania po zabiegach				

* Patrz punkt 4.4

Dzieci i młodzież
Jak wynika z bazy danych uzyskanych podczas badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, dotyczących częściowych napadów padaczkowych i napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych, z udziałem 196 osób w wieku młodzieńczym poddanych ekspozycji na perampanel, ogólny profil bezpieczeństwa u osób w wieku młodzieńczym jest podobny do tego u osób dorosłych, z wyjątkiem agresji, którą częściej obserwowano u młodzieży.

Jak wynika z informacji dostępnych w bazie danych wieloośrodkowego badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby z udziałem 180 pacjentów pediatrycznych leczonych perampanelem, ogólny profil bezpieczeństwa u dzieci był podobny do profilu obserwowanego u młodzieży i osób dorosłych, z wyjątkiem senności, drażliwości, agresji i pobudzenia, które częściej stwierdzano w badaniu prowadzonym u dzieci niż w badaniach prowadzonych u młodzieży i osób dorosłych.

Dostępne dane dotyczące dzieci nie wskazują na jakikolwiek istotny klinicznie wpływ perampanelu na parametry wzrostu ani rozwoju organizmu, takie jak, m.in., masa ciała, wzrost, czynność tarczycy, stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), funkcje poznawcze (oceniane za pomocą skali oceny stanu neuropsychicznego Aldenkampa-Bakera [ang. Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule, ABNAS]), zachowanie (oceniane za pomocą listy kontrolnej zachowania dziecka [ang. Child Behavior Checklist, CBCL]) i zręczność manualna (oceniana za pomocą testu Lafayette'a z użyciem tablicy z otworami na kołki [ang. Lafayette Grooved Pegboard Test, LGPT]). Nie są natomiast znane długoterminowe (obejmujące okres powyżej 1 roku) efekty oddziaływania tego produktu leczniczego na zdolność do nauki, inteligencję, wzrost organizmu, czynność gruczołów wydzielania wewnętrznego ani dojrzewanie płciowe u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:
Al. Jerozolimskie 181C,
02-222 Warszawa
tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadki świadomego i przypadkowego przedawkowania perampanelu u dzieci i młodzieży w dawkach do 36 mg oraz u pacjentów dorosłych w dawkach do 300 mg. Obserwowane działania niepożądane obejmowały zaburzenia psychiczne, pobudzenie, zachowania agresywne, śpiączkę i obniżony poziom świadomości. U pacjentów 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 jakiekolwiek 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.

Działanie farmakodynamiczne
Analiza farmakokinetyczno-farmakodynamiczna (skuteczność) została przeprowadzona na danych zebranych z 3 badań klinicznych dotyczących skuteczności leku w częściowych napadach padaczkowych. Ponadto, przeprowadzono analizę faramakokinetyczno-farmakodynamiczną (skuteczność) w jednym badaniu dotyczącym skuteczności w leczeniu napadów toniczno-klonicznych. W obu analizach ekspozycja na perampanel jest związana 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.

W kontrolowanym placebo badaniu przeprowadzonym na młodzieży nie obserwowano istotnych zmian funkcji poznawczych mierzonych wynikami w ogólnej skali oceny funkcji poznawczych Systemu CDR (ang.: Cognitive Drug Research) w grupie osób otrzymujących perampanel wobec grupy otrzymującej placebo. W otwartym badaniu rozszerzającym, po 52 tygodniach leczenia perampanelem nie stwierdzono istotnych zmian w wyniku w ogólnej skali CDR (patrz punkt 5.1 Dzieci i młodzież).

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej i obejmującym leczenie wspomagające perampanelem nie zaobserwowano w ocenach z użyciem skali ABNAS żadnych istotnych klinicznie zmian dotyczących funkcji poznawczych względem stanu wyjściowego (patrz punkt 5.1 Dzieci i młodzież).

Czujność i nastrój
U zdrowych ochotników otrzymujących perampanel w dawkach od 4 do 12 mg/dobę, poziom czujności (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 czujności. Wielokrotne podawanie dawki perampanelu 12 mg/dobę nasilało również wpływ alkoholu na czujność i koncentrację oraz powodowało nasilenie uczucia gniewu, splątania i depresji, ocenianych według pięciopunktowej skali POMS.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Częściowe napady padaczkowe
Skuteczność perampanelu 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 perampanel w leczeniu wspomagającym trwającym 19 tygodni. Pacjenci 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 pacjentów 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 perampanel w dawkach 8 mg i 12 mg/dobę z placebo, natomiast w trzecim badaniu (badanie 306) porównywano perampanel 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, pacjentów 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. Pacjenci, 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 perampanel 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 perampanelem w dawce 4 mg/dobę (badanie 306), 8 mg/dobę (badania 304, 305 i 306), oraz 12 mg/dobę (badania 304 i 305). 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%, 31,5%, i 30% w przypadku leczenia skojarzonego z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi będącymi induktorami enzymów oraz 33,3%, 46,5% i 50%, gdy perampanel podawany był w skojarzeniu z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi

niebędącymi induktorami enzymów. 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 niż placebo.

Dane pochodzące z badań klinicznych z wykorzystaniem placebo w grupie kontrolnej wykazują, że podczas stosowania perampanelu 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 dla 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, kiedy pacjenci osiągnęli dawkę dobową 4 mg.

W badaniach klinicznych u 1,7 do 5,8% pacjentów leczonych perampanelem stwierdzono brak napadów padaczkowych w czasie 3-miesięcznego leczenia podtrzymującego, w porównaniu 0% do 1% w przypadku pacjentów otrzymujących placebo.

Otwarte badanie rozszerzające
Dziewięćdziesiąt siedem procent pacjentów z napadami częściowymi, którzy ukończyli badania randomizowane, zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego (n = 1186). U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym, zmieniono leczenie na perampanel po 16 tygodniach, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). Średnia zazwyczaj stosowana dawka dobowa wynosiła 10,05 mg.

Napady toniczno-kloniczne pierwotnie uogólnione
Zastosowanie perampanelu w leczeniu wspomagającym pacjentów w wieku 12 lat i starszych z idiopatyczną, uogólnioną padaczką doświadczających napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych poddano ocenie w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym z wykorzystaniem placebo (Badanie 332). Kwalifikowanych pacjentów przyjmujących stałe dawki 1 do 3 leków przeciwpadaczkowych i z co najmniej 3 napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi podczas 8-tygodniowego okresu wstępnego, losowo przydzielono do grupy otrzymującej perampanel lub do grupy placebo. W badaniu wzięło udział 164 pacjentów (grupa otrzymująca perampanel N = 82, grupa otrzymująca placebo N = 82). Dawkę perampanelu stopniowo zwiększano przez 4 tygodnie do osiągnięcia dawki docelowej 8 mg na dobę lub najwyższej tolerowanej dawki. Następnie przez kolejne 13 tygodni pacjentów leczono najwyższą dawką osiągniętą na końcu okresu dostosowywania dawki. Całkowity czas leczenia wynosił 17 tygodni. Badany lek podawano raz na dobę.

Całkowity odsetek pacjentów, u których w czasie leczenia uzyskano zmniejszenie liczby napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych o 50% był istotnie wyższy w grupie pacjentów otrzymujących perampanel (58%) niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo (35,8%), P = 0,0059. W terapii skojarzonej całkowity odsetek pacjentów, u których w czasie leczenia uzyskano poprawę o 50%, wynosił 22,2%, gdy perampanel podawano razem z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi enzymy oraz 69,4%, gdy podawano go z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi niebędącymi induktorami enzymów. Liczba pacjentów otrzymujących perampanel łącznie z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi indukującymi enzymy była niewielka (n = 9). Mediana procentowej zmiany częstości występowania napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych w ciągu 28 dni podczas okresu dostosowywania dawki oraz leczenia (łącznie) w porównaniu do okresu przed randomizacją była wyższa dla perampanelu (-76,5%) niż dla placebo (-38,4%), P < 0,0001. Podczas 3-miesięcznego leczenia podtrzymującego w badaniach klinicznych u 30,9% pacjentów (25/81) leczonych perampanelem stwierdzono brak napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych, w porównaniu do 12,3% (10/81) u pacjentów otrzymujących placebo.

Inne podtypy uogólnionych napadów idiopatycznych

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania perampanelu u pacjentów z napadami mioklonicznymi. Dostępne dane są niewystarczające dla wyciągnięcia wniosków.
Nie wykazano skuteczności perampanelu w leczeniu napadów nieświadomości.
W Badaniu 332, w grupie pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi, u których występowały również napady miokloniczne, brak napadów stwierdzono u 16,7% (4/24) pacjentów leczonych perampanelem, w porównaniu do 13% (3/23) pacjentów otrzymujących placebo. W przypadku pacjentów, u których równocześnie występowały napady nieświadomości, brak napadów stwierdzono u 22,2% (6/27) pacjentów leczonych perampanelem, w porównaniu do 12,1% (4/33) pacjentów otrzymujących placebo. Brak jakichkolwiek napadów stwierdzono u 23,5% (19/81) pacjentów leczonych perampanelem, w porównaniu do 4,9% (4/81) pacjentów otrzymujących placebo.

Otwarte badanie rozszerzające
Spośród 140 pacjentów, którzy ukończyli Badanie 332, 114 pacjentów (81,4%) zostało włączonych do otwartego badania rozszerzającego. U pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu randomizowanym zmieniono leczenie na perampanel w ciągu 6 tygodni, po czym nastąpiła długa faza podtrzymywania dawki (≥ 1 rok). W badaniu rozszerzającym modalna dawka dobowa wynosiła od ponad 4 do 8 mg na dobę dla 73,7% (84/114) pacjentów oraz od ponad 8 do 12 mg na dobę dla 16,7% (19/114) pacjentów. Zmniejszenie częstości występowania napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych o przynajmniej 50% obserwowano u 65,9% (29/44) pacjentów po 1 roku leczenia podczas badania rozszerzającego (w stosunku do wyjściowej częstości napadów przed rozpoczęciem podawania perampanelu). Dane te są spójne z danymi dotyczącymi zmiany procentowej w częstości napadów i wykazały, że zmniejszenie odsetka napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych o 50% miało zasadniczo charakter stały w czasie od tygodnia 26 do końca 2 roku. Podobne wyniki uzyskano, kiedy przeanalizowano na przestrzeni pewnego czasu występowanie wszystkich rodzajów napadów oraz brak napadów wobec napadów mioklonicznych.

Zmiana leczenia na monoterapię
W retrospektywnym badaniu dotyczącym praktyki klinicznej, 51 pacjentom z padaczką, którzy otrzymywali perampanel jako leczenie wspomagające, zmieniono schemat leczenia na perampanel w monoterapii. U większości tych pacjentów w wywiadzie stwierdzono występowanie napadów częściowych. Spośród tych pacjentów u 14 pacjentów (27%) powrócono w kolejnych miesiącach do schematu leczenia wspomagającego. 34 pacjentów obserwowano przez co najmniej 6 miesięcy; w tej grupie 24 pacjentów (71%) stosowało perampanel w monoterapii przez co najmniej 6 miesięcy.
10 pacjentów obserwowano przez przynajmniej 18 miesięcy; 3 z nich (30%) stosowało perampanel w monoterapii przez co najmniej 18 miesięcy.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu referencyjnego zawierającego perampanel we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu padaczki opornej na leczenie (zespoły padaczkowe w zależności od obszaru wyładowań i wieku) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

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.

W badaniu 332 uczestniczyły 22 osoby w wieku młodzieńczym, od 12 do 18 lat. Wyniki uzyskane dla tych osób w wieku młodzieńczym były podobne do otrzymanych dla pacjentów dorosłych.

Przeprowadzono 19-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane z wykorzystaniem placebo z otwartym badaniem rozszerzającym (badanie 235), które miało na celu ocenę krótkoterminowego wpływu perampanelu stosowanego w terapii wspomagającej na funkcje poznawcze (dawka docelowa w zakresie od 8 do 12 mg na dobę) u 133 pacjentów w wieku młodzieńczym (perampanel n = 85, placebo n = 48), w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, u których stwierdzono niewystarczająco kontrolowane częściowe napady padaczkowe. Funkcje poznawcze

oceniono zgodnie na podstawie parametru t w ogólnej skali oceny funkcji poznawczych w modelu CDR, który odzwierciedla wyniki badania w pięciu zakresach: skupienia uwagi, ciągłości uwagi, jakości pamięci długoterminowej, jakości pamięci operacyjnej oraz szybkość pamięci. Średnia zmiana (SD) od punktu początkowego do końca leczenia w badaniu podwójnie zaślepionym (19 tygodni), zgodnie z wartością parametru t zgodnie w modelu CDR wynosiła 1,1 (7,14) w grupie otrzymującej placebo oraz (minus) –1 (8,86) w grupie otrzymującej perampanel, z różnicą pomiędzy grupami wartości średnich liczonych metodą najmniejszego kwadratu (95% CI) = (minus) -2,2 (-5,2, 0,8). Nie występowały istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami leczonymi (p = 0,145). Wartości parametru t w punkcie początkowym w ogólnej skali oceny funkcji poznawczych w modelu CDR dla placebo i perampanelu wyniosły, odpowiednio, 41,2 (10,7) oraz 40,8 (13). U pacjentów otrzymujących perampanel w czasie otwartego badania rozszerzającego (n = 112), średnia zmiana (SD) od punktu początkowego do końca leczenia w badaniu otwartym (52 tygodnie), zgodnie z parametrem t w ogólnej skali oceny funkcji poznawczych w modelu CDR wynosiła (minus) -1 (9,91). Różnice te nie były istotne statystycznie (p = 0,96). Po okresie leczenia perampanelem trwającym nie więcej niż 52 tygodnie (n = 114), nie obserwowano wpływu leczenia na wzrost kości. Po okresie leczenia perampanelem trwającym nie więcej niż 104 tygodnie (n = 114) nie obserwowano wpływu leczenia na masę ciała, wzrost oraz rozwój płciowy.

W badaniu prowadzonym metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej (Badanie 311) oceniano zależność pomiędzy ekspozycją na ten produkt a skutecznością działania leczenia wspomagającego perampanelem u 180 dzieci (od 4 do 11 lat) z niewystarczająco kontrolowanymi napadami częściowymi lub pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi. Dawkę dostosowywano u pacjentów przez 11 tygodni do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 8 mg/dobę lub maksymalnej tolerowanej dawki (nieprzekraczającej 12 mg/dobę) u pacjentów nieprzyjmujących jednocześnie leków przeciwpadaczkowych indukujących CYP3A (karbamazepina, okskarbazepina, eslikarbazepina i fenytoina) albo 12 mg/dobę bądź maksymalnej tolerowanej dawki (nieprzekraczającej 16 mg/dobę) u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwpadaczkowe indukujące CYP3A. Dawkę perampanelu uzyskaną na koniec okresu jej dostosowywania utrzymywano przez 12 tygodni (łącznie 23 tygodnie ekspozycji) aż do zakończenia badania głównego. Pacjentów włączonych do badania kontynuacyjnego leczono przez dodatkowe 29 tygodni, uzyskując łączny czas ekspozycji wynoszący 52 tygodnie.

U pacjentów z częściowymi napadami padaczkowymi (n = 148 pacjentów) mediana zmiany częstości napadów w ciągu 28 dni, odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, i odsetek pacjentów bez napadów po 23 tygodniach leczenia perampanelem wynosiły, odpowiednio, -40,1%, 46,6% (n = 69/148) oraz 11,5% (n = 17/148) w odniesieniu do wszystkich napadów częściowych. Wpływ leczenia na medianę zmniejszenia częstości napadów (tygodnie 40.–52.: n = 108 pacjentów, -69,4%), odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o 50% (tygodnie 40.–52.: 62%, n = 67/108), i odsetek pacjentów bez napadów (tygodnie 40.–52.: 13%, n = 14/108) utrzymywał się po 52. tygodniach leczenia perampanelem.

W podgrupie pacjentów z napadami częściowymi z napadami wtórnie uogólnionymi (n = 54 pacjentów) wartości te wynosiły, odpowiednio, -58,7%, 64,8% (n = 35/54) oraz 18,5% (n = 10/54) w przypadku wtórnie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Wpływ leczenia na medianę zmniejszenia częstości napadów (tygodnie 40.–52.: n = 41 pacjentów, -73,8%), odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o 50% (tygodnie 40.–52.: 80,5%, n = 33/41), i odsetek pacjentów bez napadów (tygodnie 40.–52.: 24,4%, n = 10/41) utrzymywał się po 52. tygodniach leczenia perampanelem.

U pacjentów z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (n = 22 pacjentów, w tym 19 pacjentów w wieku od 7 do < 12 lat i 3 pacjentów w wieku od 4 do < 7 lat) mediana zmiany częstości napadów w ciągu 28 dni, odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o co najmniej 50%, i odsetek pacjentów bez napadów wynosiły, odpowiednio, -69,2%, 63,6% (n = 14/22) oraz 54,5% (n = 12/22). Wpływ leczenia na medianę zmniejszenia częstości napadów (tygodnie 40.–52.: n = 13 pacjentów, -100%), odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o 50% (tygodnie 40.–52.: 61,5%, n = 8/13), i odsetek pacjentów bez napadów (tygodnie 40.–52.: 38,5%,

n = 5/13) utrzymywał się po 52. tygodniach leczenia perampanelem. Wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów.
Podobne wyniki uzyskano w podgrupie chorych z idiopatyczną, uogólnioną padaczką z pierwotnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi (n = 19 pacjentów, w tym 17 pacjentów w wieku od 7 do < 12 lat i 2 pacjentów w wieku od 4 do < 7 lat); uzyskane wartości wynosiły, odpowiednio, -56,5%, 63,2% (n = 12/19) i 52,6% (n = 10/19). Wpływ leczenia na medianę zmniejszenia częstości napadów (tygodnie 40.–52.: n = 11 pacjentów, -100%), odsetek pacjentów, u których uzyskano zmniejszenie liczby napadów o 50% (tygodnie 40.–52.: 54,5%, n = 6/11), i odsetek pacjentów bez napadów (tygodnie 40.–52.: 36,4%, n = 4/11) utrzymywał się po 52. tygodniach leczenia perampanelem. Wyniki te należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na bardzo małą liczbę pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie
Po podaniu doustnym perampanel jest szybko wchłaniany, bez oznak wskazujących na wystąpienie efektu pierwszego przejścia. Równoczesne przyjmowanie tabletek perampanelu z pokarmem o wysokiej zawartości tłuszczu nie wpływało na maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) ani na całkowitą ekspozycję (AUC_{0-inf}) na perampanel. T_{max} było opóźnione o około jedną godzinę, w porównaniu do podania 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. Perampanel jest metabolizowany głównie przez cytochrom CYP3A, co wykazano w badaniu klinicznym, w którym zdrowym osobom podawano perampanel znakowany radioaktywnie, i potwierdzono w badaniach *in vitro* z zastosowaniem rekombinowanych ludzkich izoenzymów cytochromu P450 i mikrosomów wątroby ludzkiej.

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

Eliminacja
Po podaniu dawki znakowanego radioaktywnie perampanelu 8 zdrowym dorosłym osobom lub osobom w podeszłym wieku, około 30% odzyskanej radioaktywności pochodziło z moczu, a 70% z kału. W moczu i w kale odzyskana radioaktywność pochodziła głównie z 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

W zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji z dwudziestu badań fazy I z udziałem zdrowych pacjentów otrzymujących perampanel w dawce od 0,2 do 36 mg w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych, jednego badania fazy II i pięciu badań fazy III z udziałem pacjentów z napadami częściowymi przyjmujących perampanel w dawce od 2 do 16 mg/dobę oraz dwóch badań fazy III z udziałem pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi otrzymujących perampanel w dawkach od 2 do 14 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 pacjentów 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 pacjentów 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 pacjentów 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 wydzielenie metabolitów; w osoczu obserwuje się jedynie śladowe ilości metabolitów perampanelu. W analizie farmakokinetycznej populacji pacjentów z napadami częściowymi i klirensem 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. W analizie farmakokinetyki populacyjnej w badaniu klinicznym kontrolowanym z wykorzystaniem placebo u pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi otrzymujących perampanel w dawce do 8 mg/dobę początkowy klirens kreatyniny nie miał wpływu na klirens perampanelu.

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 oraz populacji pacjentów z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 8 mg/dobę, wartość klirensu perampanelu u kobiet (0,54 L/h) była o 18% mniejsza niż u mężczyzn (0,66 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 oraz pacjentów (w wieku od 12 do 58 lat) z napadami toniczno-klonicznymi pierwotnie uogólnionymi, którzy w badaniach klinicznych z placebo w grupie kontrolnej otrzymywali perampanel w dawkach do 8 lub 12 mg/dobę, nie stwierdzono znaczącego wpływu wieku na klirens perampanelu. Nie uważa się, żeby konieczne było dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież
W zbiorczej analizie farmakokinetycznej populacji uwzględniającej dane dotyczące dzieci w wieku od 4 do 11 lat, młodzieży w wieku ≥12 lat i osób dorosłych klirens perampanelu wzrastał wraz ze wzrostem masy ciała. Z tego względu konieczne jest dostosowywanie dawki u dzieci w wieku od 4 do 11 lat o masie ciała < 30 kg (patrz punkt 4.2).

Badania interakcji leków

Ocena interakcji leków w warunkach in vitro

Hamowanie enzymów metabolizujących leki
W mikrosomach ludzkiej wątroby perampanel (30 μmol/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 fenobarbitalem i ryfampicyną) stwierdzono, że perampanel w niewielkim stopniu indukuje izoenzymy CYP2B6 (30 μmol/L) oraz CYP3A4/5 (≥ 3 μmol/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 cykle rujowe u samic, którym podawano maksymalną tolerowaną dawkę (30 mg/kg mc.). Zmiany te jednak nie powodowały zaburzeń płodności ani 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 niekliniczne nie ujawniają właściwości genotoksycznych ani 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

Fypalan, 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki
Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon K30
Celuloza mikrokrystaliczna krzemowana
Magnezu stearynian

Fypalan, 2 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350

Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Fypalan, 4 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Fypalan, 6 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Fypalan, 8 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Fypalan, 10 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Żelaza tlenek, żółty (E172)

Fypalan, 12 mg, tabletki powlekane

Otoczka
Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowania po: 7, 10, 28, 30, 98 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fypalan, 2 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:
Fypalan, 4 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:
Fypalan, 6 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:
Fypalan, 8 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:
Fypalan, 10 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:
Fypalan, 12 mg, tabletki powlekane - pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO