▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Fycompa 2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 2 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine 2-mg-Filmtablette enthält 78,5 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette (Tablette)

Orangefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung E275 auf der einen Seite und der Prägung „2“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Epilepsie.

Fycompa ist angezeigt als Zusatztherapie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Fycompa muss entsprechend dem individuellen Ansprechen des Patienten titriert werden, um das Verhältnis von Wirksamkeit und Verträglichkeit zu optimieren.

Perampanel sollte einmal täglich abends zur Schlafenszeit eingenommen werden.

Fokale Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung fokaler Anfälle in Dosen von 4 mg/Tag bis 12 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Perampanel ist in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle in Dosen von bis zu 8 mg/Tag nachweislich wirksam.

Die Behandlung mit Fycompa sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von bis zu 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise bis auf 12 mg/Tag erhöht werden, was bei manchen Patienten wirksam sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2- wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1- wöchigen Abständen titriert werden.

Beim Absetzen von Fycompa sollte die Dosis schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einmalig vergessener Einnahme sollte der Patient warten und seine nächste Dosis wie vorgesehen einnehmen, da Perampanel eine lange Halbwertszeit besitzt.

Wenn mehr als eine Dosis über einen zusammenhängenden Zeitraum von weniger als 5 Halbwertszeiten vergessen wurde (3 Wochen bei Patienten, die keine den Perampanel-Metabolismus induzierenden Antiepileptika einnehmen, 1 Woche bei Patienten, die den Perampanel-Metabolismus induzierende Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5)), ist zu erwägen, die Behandlung von der letzten Dosisstufe ausgehend neu zu beginnen.

Wenn ein Patient Perampanel über einen zusammenhängenden Zeitraum von mehr als 5 Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen hat, wird empfohlen, die weiter oben für die Behandlungseinleitung gegebenen

Empfehlungen zu befolgen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In klinischen Studien mit Fycompa bei Epilepsie wurde keine ausreichende Anzahl von Patienten ab 65 Jahren eingeschlossen, um feststellen zu können, ob diese anders als jüngere Patienten ansprechen. Eine Auswertung von Sicherheitsdaten zu 905 mit Perampanel behandelten älteren Patienten (in Doppelblindstudien, die in anderen Anwendungsgebieten als Epilepsie durchgeführt wurden) ergab keine altersbedingten Unterschiede im Hinblick auf das Sicherheitsprofil. Zusammen mit der Abwesenheit eines altersbedingten Unterschieds bei der Exposition gegenüber Perampanel weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Perampanel sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden, wobei bei polymedizierten Patienten das Potential für Arzneimittelinteraktionen zu berücksichtigen ist (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Anwendung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion oder bei Hämodialysepatienten wird nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosiserhöhungen anhand des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit vorgenommen werden. Die Behandlung kann mit 2 mg begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit auftitriert werden. Die Perampanel-Dosis sollte bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion 8 mg nicht überschreiten. Die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Fycompa sollte als orale Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette ist ganz mit einem Glas Wasser einzunehmen. Sie sollte weder zerkaut, noch zerstoßen oder geteilt werden. Die Filmtabletten können nicht genau geteilt werden, da keine Bruchkerbe vorhanden ist. Um zu gewährleisten, dass der Patient die gesamte Dosis erhält, sollten die Filmtabletten ganz geschluckt und weder zerkaut noch zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen (siehe Abschnitt 4.7).

Orale Kontrazeptiva

In der Dosierung von 12 mg/Tag kann Fycompa die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern; unter diesen Umständen werden bei Anwendung von Fycompa zusätzliche nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsende

Zur Minimierung der möglichen Gefahr von Rebound-Anfällen wird ein ausschleichendes Absetzen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund seiner langen Halbwertszeit und des nachfolgend langsamen Rückgangs der Plasmakonzentrationen kann Perampanel jedoch auch abrupt abgesetzt werden, falls dies absolut notwendig ist.

Stürze

Es scheint ein erhöhtes Sturzrisiko zu bestehen, insbesondere bei älteren Patienten; die Ursache ist unklar.

Aggression

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression und feindseligem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut und Reizbarkeit unter höheren Dosen häufiger. Die

meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (<1% in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

Missbrauchspotential

Bei Patienten mit Suchtmittelabusus in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten, und der Patient sollte auf Symptome eines Missbrauchs von Perampanel überwacht werden.

Gleichzeitige Anwendung von CYP 3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP 3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden.

Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Substanzen oder umgekehrt umgestellt werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosis um jeweils 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige gleichzeitig angewendete (nicht zu den Antiepileptika gehörende) Cytochrom P450-Induktoren oder –Inhibitoren

Wenn Cytochrom P450-Induktoren oder -Inhibitoren zusätzlich angewendet oder abgesetzt werden, sollten die Patienten hinsichtlich Verträglichkeit und klinischem Ansprechen engmaschig überwacht werden, da die Perampanel-Plasmaspiegel abfallen bzw. ansteigen können; die Perampanel-Dosis ist gegebenenfalls entsprechend anzupassen.

Fycompa enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Fycompa gilt nicht als starker Induktor oder Inhibitor von Cytochrom-P450-oder UGT-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2).

Orale Kontrazeptiva

Bei gesunden Frauen bewirkte Fycompa bei Gabe von 12 mg (jedoch nicht bei 4 oder 8 mg/Tag) über 21 Tage zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum nachweislich eine Abnahme der Levonorgestrel-Exposition (die mittleren C_{max}-und AUC-Werte nahmen um jeweils 40% ab). Die AUC-Werte von Ethinylestradiol wurden von Fycompa 12 mg nicht beeinflusst, während die C_{max} um 18% abnahm. Daher ist die Möglichkeit einer verminderten Wirksamkeit gestagenhaltiger oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die Fycompa 12 mg/Tag benötigen, zu berücksichtigen und eine zusätzliche zuverlässige Verhütungsmethode (Intrauterinpessar (IUP), Kondom) anzuwenden (siehe 4.4).

Wechselwirkungen zwischen Fycompa und anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Fycompa (bis zu 12 mg einmal täglich) und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht und in der populationspharmako- kinetischen Analyse von vier gepoolten Phase-3-Studien beurteilt, u. a. an Patienten mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Gleichzeitig angewendetes AED	***Einfluss des AED auf die Fycompa-Konzentration***	***Einfluss von Fycompa auf die AED-Konzentration***
Carbamazepin	Abnahme um das 2,75-Fache	<10%ige Abnahme
Clobazam	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Clonazepam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Lamotrigin	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Levetiracetam	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Oxcarbazepin	Abnahme um das 1,9-Fache	35%ige Zunahme [1)]
Phenobarbital	Kein Einfluss	Kein Einfluss
Phenytoin	Abnahme um das 1,7-Fache	Kein Einfluss
Topiramat	19 %ige Abnahme	Kein Einfluss
Valproinsäure	Kein Einfluss	<10%ige Abnahme
Zonisamid	Kein Einfluss	Kein Einfluss

[1)] Der aktive Metabolit Monohydroxycarbazepin wurde nicht untersucht.

Für einige als Enzyminduktoren bekannte Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) wurde gezeigt, dass sie die Perampanel-Clearance erhöhen und folglich die Plasmakonzentrationen von Perampanel vermindern.

Carbamazepin, ein bekanntermaßen potenter Enzyminduktor, führte in einer bei gesunden Probanden

durchgeführten Studie zu einer Abnahme der Perampanelspiegel um zwei Drittel.
Ein ähnliches Ergebnis fand sich in einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten. Die Gesamtclearance von Fycompa war erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (2,75-fach), Phenytoin (1,7-fach) und Oxcarbazepin (1,9-fach), bekannte Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Effekt ist bei der zusätzlichen Anwendung bzw. beim Absetzen dieser Antiepileptika im Rahmen des Therapieschemas eines Patienten zu berücksichtigen und bei der Therapieführung zu beachten.
In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, hatte Fycompa in der höchsten untersuchten Perampaneldosis (12 mg/Tag) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure.
Die an der Epilepsie-Patientenpopulation durchgeführte pharmakokinetische Analyse zeigte, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26% vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxycarbazepin umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxycarbazepin-Konzentrationen ist nicht bekannt.
Perampanel wird unabhängig von anderen AED entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

Einfluss von Perampanel auf CYP3A-Substrate

Bei gesunden Probanden bewirkte Fycompa (6 mg einmal täglich über 20 Tage) eine Abnahme der AUC von Midazolam um 13%. Eine größere Abnahme der Exposition gegenüber Midazolam (oder anderen sensitiven CYP3A-Substraten) kann bei höheren Fycompa-Dosen nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Cytochrom P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

Einfluss von Cytochrom P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel

Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20% und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15% (67,8 h gegenüber 58,4 h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere Behandlungsdauer angewendet wird. Starke Inhibitoren anderer Cytochrom P450-Isoformen könnten die Perampanel-Konzentrationen möglicherweise ebenfalls erhöhen.
Levodopa. Bei gesunden Probanden hatte Fycompa (4 mg einmal täglich über 19 Tage) keinen Einfluss auf die C_{max} oder die AUC von Levodopa.

Alkohol

Die Wirkungen von Perampanel auf Tätigkeiten, die Aufmerksamkeit und Vigilanz erfordern, wie z.B. die aktive Teilnahme am Straßenverkehr, waren in einer pharmakodynamischen Interaktionsstudie an gesunden Probanden zu den Eigenwirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die wiederholte Gabe von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte Wutgefühle, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala‚Profile of Mood State‘ (siehe Abschnitt 5.1). Diese Wirkungen können unter Umständen auch beobachtet werden, wenn Fycompa in Kombination mit anderen Substanzen, die das zentrale Nervensystem (ZNS) dämpfen, angewendet wird.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.
In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 bestanden keine nennenswerten Unterschiede zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Fycompa bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Kontrazeption anwenden, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschafts-Ausgänge) mit der Anwendung von Perampanel bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen, jedoch wurde bei Ratten bei Gabe maternaltoxischer Dosen Embryotoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Fycompa während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Untersuchungen an laktierenden Ratten haben die Ausscheidung von Perampanel und/oder seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Einzelheiten siehe 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es

muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fycompa verzichtet werden soll/die Behandlung mit Fycompa zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren in hoher Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor (siehe Abschnitt 5.3). Der Einfluss von Perampanel auf die menschliche Fertilität ist nicht gesichert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fycompa hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Perampanel kann Schwindel und Somnolenz hervorrufen und deshalb die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen, keine komplexen Maschinen zu bedienen und keine sonstigen potentiell gefährlichen Tätigkeiten zu verrichten, bis bekannt ist, ob Perampanel ihre Fähigkeit zur Verrichtung dieser Tätigkeiten beeinflusst (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In allen kontrollierten und unkontrollierten Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen erhielten insgesamt 1.639 Patienten Perampanel, von denen 1.147 über 6 Monate und 703 länger als 12 Monate behandelt wurden.

In der kontrollierten und nicht kontrollierten klinischen Studie an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen erhielten 114 Patienten Perampanel; 68 dieser Patienten wurden 6 Monate lang behandelt und 36 länger als 12 Monate.

Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen:

In den kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 zu fokalen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4 mg, 8 mg und 12 mg/Tag randomisiert wurden, bei 1,7 %, 4,2 % bzw. 13,7 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,4 %. Die am häufigsten (≥ 1 % im Perampanel- Gesamtkollektiv und häufiger als unter Placebo) zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren Schwindel und Somnolenz.

In der kontrollierten klinischen Studie der Phase 3 zu primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf eine Behandlung mit 8 mg Perampanel randomisiert worden waren, bei 4,9 % und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,2 %. Die am häufigsten zum Therapieabbruch führende Nebenwirkung (≥ 2 % in der Perampanel-Gruppe und häufiger als unter Placebo) war Schwindel.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die bei einer Analyse des gesamten Datenbestands zur Sicherheit aus den klinischen Studien mit Fycompa identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Bei der initialen Erfassung wurden alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAE) der doppelblinden Phase-3-Epilepsiestudien berücksichtigt, die bei ≥2% der Patienten im Fycompa-Gesamtkollektiv auftraten. Ebenfalls berücksichtigt wurden Inzidenzraten, die höher als unter Placebo waren; Schweregrad, Einstufung als schwerwiegend und Abbruchraten aufgrund der Ereignisse; Analysen der Exposition und der Dosis-Wirkungs-Beziehung; sowie Konsistenz mit der Pharmakologie von Fycompa. TEAE, die mit geringerer Häufigkeit auftraten und dieselben Kriterien wie für die häufigeren TEAE erfüllten, wurden ebenfalls berücksichtigt. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000).

Die Dosierung 2 mg/Tag wurde bei dieser Analyse nicht mitberücksichtigt, da sie als nicht wirksam angesehen wird und da die TEAE-Raten in dieser Dosisgruppe im Allgemeinen mit denen in der Placebogruppe vergleichbar oder niedriger waren.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	***Sehr häufig***	***Häufig***	***Gelegentlich***
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit Erhöhter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		Aggressivität Wutgefühle Angst Verwirrtheit	Suizidgedanken Suizidversuch
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Somnolenz	Ataxie Dysarthrie Gleichgewichtsstörung	

		Reizbarkeit	
Augenerkrankungen		Diplopie Verschwommenes Sehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen		Gangstörung Müdigkeit	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Sturz	

Kinder und Jugendliche

Auf der Grundlage des Datenbestands zu 165 Jugendlichen aus den klinischen Studien ist davon auszugehen, dass die Nebenwirkungen bei Jugendlichen hinsichtlich Häufigkeit, Art und Schweregrad mit denjenigen bei Erwachsenen vergleichbar sind.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte klinische Erfahrungen zu einer Perampanel-Überdosierung beim Menschen vor. In einem Bericht über eine beabsichtigte Überdosierung, bei der eventuell bis zu 264 mg eingenommen wurden, kam es bei dem Patienten zu Erscheinungen eines veränderten geistigen Zustands, Agitiertheit und aggressivem Verhalten; der Patient konnte ohne Folgeerscheinungen wiederhergestellt werden. Gegen die Wirkungen von Perampanel steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Eine allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. Angesichts seiner langen Halbwertszeit könnten die von Perampanel verursachten Wirkungen länger anhalten. Wegen der geringen renalen Clearance sind spezielle Interventionen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion wenig erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Andere Antiepileptika, ATC-Code: N03AX22

Wirkmechanismus

Perampanel ist der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der selektiven, nicht-kompetitiven Antagonisten des ionotropen AMPA (α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolproprionsäure) Glutamat-Rezeptors an postsynaptischen Neuronen. Glutamat ist der primäre exzitatorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem und soll bei einer Reihe neurologischer Erkrankungen, die auf einer übermäßigen neuronalen Erregung beruhen, eine Rolle spielen. Es wird angenommen, dass die Aktivierung von AMPA-Rezeptoren durch Glutamat für einen Großteil der schnellen exzitatorischen synaptischen Signalübertragung im Gehirn verantwortlich ist. In In-vitro-Studien konkurrierte Perampanel nicht mit AMPA um die Bindung am AMPA-Rezeptor, jedoch wurde Perampanel von nicht-kompetitiven AMPA-Rezeptor-Antagonisten aus den Bindungsstellen verdrängt, was darauf schließen lässt, dass Perampanel ein nicht-kompetitiver AMPA-Rezeptor-Antagonist ist. In vitro hemmte Perampanel den AMPA-induzierten (jedoch nicht den NMDA-induzierten) Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. In vivo verlängerte Perampanel die Anfallslatenz in einem Modell AMPA-induzierter Krampfanfälle signifikant.

Der genaue Mechanismus, über den Perampanel seine antiepileptischen Wirkungen beim Menschen entfaltet, bleibt noch vollständig aufzuklären.

Pharmakodynamische Wirkungen

Eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) erfolgte auf der Grundlage der gepoolten Daten aus den 3 Wirksamkeitsstudien bei fokalen Anfällen. Außerdem wurde eine Auswertung zur Pharmakokinetik-Pharmakodynamik (Wirksamkeit) in einer Wirksamkeitsstudie bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen durchgeführt. Bei beiden Auswertungen korreliert die Perampanel-Exposition mit der Senkung der Anfallshäufigkeit.

Psychomotorische Leistung. Bei Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von 8 mg und 12 mg kam es bei gesunden Probanden zu einer dosisabhängigen Einschränkung der psychomotorischen Leistung. Die Wirkungen von Perampanel auf komplexe Tätigkeiten wie die aktive Teilnahme am Straßenverkehr waren zu den leistungsmindernden Wirkungen von Alkohol additiv oder supraadditiv. Die psychomotorischen Leistungstest-Ergebnisse kehrten innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen von Perampanel auf die Ausgangswerte zurück.

Kognitive Funktion. In einer Studie bei gesunden Probanden zur Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit anhand einer Standard-Testbatterie fanden sich nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von Perampanel bis zu 12 mg/Tag keine Auswirkungen.
Aufmerksamkeit und Stimmungslage. Der Grad der Aufmerksamkeit (Reaktionsbereitschaft) nahm bei gesunden Probanden, die mit Perampanel in Dosierungen von 4 bis 12 mg/Tag behandelt wurden, dosisabhängig ab. Eine Verschlechterung der Stimmungslage trat nur unter 12 mg/Tag ein; die Stimmungsveränderungen waren gering und spiegelten eine allgemeine Dämpfung der Aufmerksamkeit wider. Die wiederholte Verabreichung von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf Vigilanz und Reaktionsbereitschaft sowie die Intensität von Wutgefühlen, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala ‚Profile of Mood State'.
Herzelektrophysiologie. Perampanel bewirkte in Tagesdosen von bis zu 12 mg/Tag keine Verlängerung des QTc-Intervalls und hatte keine dosisabhängige oder klinisch relevante Wirkung auf die QRS-Dauer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Fokale Krampfanfälle

Der Nachweis der Wirksamkeit von Fycompa als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Studienteilnehmer hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer 6-wöchigen Baseline- Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen. Bei den Teilnehmern dieser drei Studien hatte die Epilepsie im Mittel seit 21,06 Jahren bestanden. Zwischen 85,3 % und 89,1 % der Patienten nahmen zwei bis drei Antiepileptika gleichzeitig ein, mit oder ohne gleichzeitige Vagusnervstimulation.
In zwei Studien (Studien 304 und 305) wurden Fycompa-Dosen von 8 und 12 mg/Tag mit Placebo und in der dritten Studie (Studie 306) Fycompa-Dosen von 2, 4 und 8 mg/Tag mit Placebo verglichen. In allen drei Studien wurden die Patienten nach einer zur Erhebung der Anfallshäufigkeit erforderlichen 6-wöchigen Baseline-Phase randomisiert und auf ihre randomisierte Dosis titriert.
Während der Titrationsphase wurde die Behandlung in allen drei Studien mit 2 mg/Tag begonnen und in wöchentlichen Stufen von jeweils 2 mg/Tag bis zur Erreichung der Zieldosis gesteigert. Bei Patienten, bei denen es zu intolerablen unerwünschten Ereignissen kam, konnte mit derselben Dosis weiterbehandelt oder eine Reduktion auf die zuletzt vertragene Dosis vorgenommen werden. In allen drei Studien folgte auf die Titrationsphase eine 13-wöchige Erhaltungsphase, während der die Patienten mit einer stabilen Dosis von Fycompa behandelt werden sollten.
Die gepoolten 50 %-Responderraten lagen unter Placebo bei 19 %, unter 4 mg bei 29 %, unter 8 mg bei 35% und unter 12 mg bei 35 %. Eine statistisch signifikante Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (von der Baseline- zur Behandlungsphase) im Vergleich zur Placebogruppe wurde unter der Behandlung mit Fycompa für die Dosierungen 4 mg/Tag (Studie 306), 8 mg/Tag (Studien 304, 305 und 306) und 12 mg/Tag (Studien 304 und 305) beobachtet. Die 50 %- Responderraten in den Gruppen mit 4 mg, 8 mg und 12 mg betrugen jeweils 23,0 %, 31,5 % bzw. 30,0 % in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 33,3 %, 46,5 % und 50,5 %, wenn Perampanel in Kombination mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika angewendet wurde. Diese Studien zeigen, dass die einmal tägliche Gabe von Perampanel in Dosen von 4 mg bis 12 mg in dieser Population als Zusatztherapie signifikant wirksamer war als Placebo.
Daten aus placebokontrollierten Studien belegen, dass bei einmal täglicher Gabe von Fycompa 4 mg eine Verbesserung der Anfallskontrolle beobachtet wird und dass dieser Nutzen bei Steigerung der Dosis auf 8 mg/Tag noch verstärkt wird. Im Gesamtkollektiv wurde für die 12-mg-Dosis im Vergleich zur 8-mg-Dosis kein Wirksamkeitsnutzen beobachtet. Ein Nutzen wurde unter der 12-mg-Dosis bei manchen Patienten beobachtet, welche die 8-mg-Dosis vertrugen und bei dieser Dosis ein unzureichendes klinisches Ansprechen aufwiesen. Eine klinisch bedeutsame Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo wurde bereits in der zweiten Behandlungswoche verzeichnet, als die Patienten eine Tagesdosis von 4 mg erreicht hatten.
Von den in den klinischen Studien mit Perampanel behandelten Patienten wurden 1,7 % bis 5,8 % während der 3-monatigen Erhaltungstherapie anfallsfrei, verglichen mit 0 % bis 1,0 % unter Placebo. Zu den Auswirkungen des Absetzens von begleitenden Antiepileptika zur Erzielung einer Monotherapie mit Perampanel liegen keine Daten vor.

Offene Verlängerungsstudie

97 % der Patienten, welche die randomisierten Studien an Patienten mit fokalen Anfällen abschlossen, wurden in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen (n=1186). Die in den randomisierten Studien mit Placebo behandelten Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen auf Perampanel umgestellt; daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungsphase (≥1 Jahr) an. Die mittlere durchschnittliche Tagesdosis betrug 10,05 mg.

Primäre tonisch-klonische Krampfanfälle

Fycompa wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär

generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Fycompa oder Placebo randomisiert. Die Patientenpopulation umfasste 164 Patienten (Fycompa n=82, Placebo n=82). Die Dosis der Patienten wurde über vier Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg pro Tag oder zur höchsten verträglichen Dosis auftitriert und die Behandlung wurde mit der letzten Dosis, die am Ende der Titrationsphase erreicht war, für weitere 13 Wochen fortgesetzt. Der Gesamtbehandlungszeitraum betrug 17 Wochen. Das Studienmedikament wurden einmal pro Tag gegeben.
Die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während des Erhaltungstherapiezeitraums war in der Perampanel-Gruppe signifikant höher (58,0 %) als in der Placebo-Gruppe (35,8 %), p=0,0059. Die 50 %-Responderrate betrug 22,2 % für die Kombination von Perampanel mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 69,4 % für die Kombination von Perampanel mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Zahl der Patienten, die Perampanel zusammen mit enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen, war gering (n=9). Die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28-Tage- Zeitraum war während der Titrations- und Erhaltungstherapiephase (kombiniert) im Verhältnis zur Vorrandomisierung unter Perampanel größer (-76,5 %) als unter Placebo (-38,4 %), p<0,001.
Während der 3-monatigen Erhaltungsphase wurden 30,9 % (25/81) der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, frei von primär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen, verglichen mit 12,3 % (10/81) unter Placebo.

Weitere Unterarten von idiopathischen generalisierten Anfällen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel bei Patienten mit myoklonischen Anfällen wurde nicht nachgewiesen. Das verfügbare Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Schlüsse zu ziehen. Die Wirksamkeit von Perampanel bei der Behandlung von Absence-Anfällen wurde nicht nachgewiesen.
In Studie 332 an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und begleitenden myoklonischen Anfällen wurde bei 16,7 % (4/24) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 13,0 % (3/23) unter Placebo. Bei Patienten mit begleitenden Absence-Anfällen wurde bei 22,2% (6/27) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 12,1 % (4/33) unter Placebo. Bei 23,5 % (19/81) der Patienten unter Perampanel, verglichen mit 4,9 % (4/81) der Patienten unter Placebo, wurde komplette Anfallsfreiheit erreicht.

Offene Verlängerungsphase

Von den 140 Teilnehmern, die Studie 332 abschlossen, traten 114 (81,4 %) in die Verlängerungsphase ein. Die Patienten aus der randomisierten klinischen Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen auf Perampanel umgestellt. Daran schloss sich eine Langzeit- Erhaltungstherapiephase (≥ 1 Jahr) an. In der Verlängerungsphase erhielten 73,7 % der Teilnehmer eine modale tägliche Perampanel-Dosis von mehr als 4 bis 8 mg/Tag und 16,7 % hatten eine modale Tagesdosis von mehr als 8 bis 12 mg/Tag. Bei 65,9 % der Patienten wurde nach 1 Jahr Behandlung während der Verlängerungsphase eine Abnahme der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch- klonischen Anfällen von mindestens 50 % beobachtet (gegenüber ihrer Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase vor der Perampanel-Behandlung). Diese Daten stimmten überein mit denen für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit und zeigten, dass die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Allgemeinen über den Zeitraum von etwa Woche 26 bis zum Ende von Jahr 2 stabil war. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Auswertung aller Krampfanfälle und Abszenzen vs. myoklonische Anfälle unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gewonnen.

Umstellung auf eine Perampanel-Monotherapie

Zu den Auswirkungen des Absetzens von begleitenden Antiepileptika zur Erzielung einer Monotherapie mit Perampanel liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fycompa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei therapieresistenten Epilepsien (lokalisationsbezogene und altersbezogene epileptische Syndrome) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Jugendlichen).
Die drei zulassungsrelevanten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien schlossen 143 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.
Studie 332 schloss 22 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei gesunden erwachsenen Probanden (zwischen 18 und 79 Jahren), Erwachsenen und Jugendlichen mit fokalen und primär generalisierten tonisch-klonischen Krampfanfällen, Erwachsenen mit Morbus Parkinson, Erwachsenen mit diabetischer Neuropathie, Erwachsenen mit multipler Sklerose und Personen mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht.

Resorption

Perampanel wird nach oraler Gabe ohne Anhaltspunkte für einen ausgeprägten First-pass- Metabolismus zügig resorbiert. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf das Ausmaß der Resorption, verlangsamt jedoch die Resorptionsgeschwindigkeit. Bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit sind die Plasma-

Spitzenkonzentrationen im Vergleich zur Gabe nach Nahrungskarenz niedriger und werden mit einer Verzögerung von 2 Stunden erreicht.

Verteilung

Daten aus In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass Perampanel zu etwa 95% an Plasmaproteine gebunden vorliegt.

In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Perampanel kein Substrat oder signifikanter Inhibitor der organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP) 1B1 und 1B3, der organischen Anionen- Transporter (OAT) 1, 2, 3 und 4, der organischen Kationen-Transporter (OCT) 1, 2 und 3 und der Efflux-Transporter P-Glycoprotein und Brustkrebs-Resistenzprotein (BCRP) ist.

Biotransformation

Perampanel wird durch primäre Oxidation und sequentielle Glukuronidierung umfangreich metabolisiert. Nach den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen unter Verwendung von rekombinanten humanen CYPs und Lebermikrosomen vom Menschen wird die primäre oxidative Biotransformation durch CYP3A vermittelt. Allerdings ist die Metabolisierung nicht vollständig aufgeklärt und weitere Stoffwechselwege können nicht ausgeschlossen werden.

Nach Gabe von radioaktiv markiertem Perampanel wurden im Plasma lediglich Spuren von Perampanel-Metaboliten gemessen.

Elimination

Nach Gabe einer Dosis von radioaktiv markiertem Perampanel an 8 gesunde ältere Probanden wurden 30 % der wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 70 % in den Fäzes gefunden. Im Urin und in den Fäzes nachgewiesene Radioaktivität bestand primär aus einer Mischung oxidativer und konjugierter Metaboliten. In einer populationspharmakokinetischen Analyse gepoolter Daten aus 19 Phase-1-Studien betrug die durchschnittliche $t_{1/2}$ von Perampanel 105 Stunden. Bei Gabe in Kombination mit dem starken CYP3A-Induktor Carbamazepin lag die durchschnittliche $t_{1/2}$ bei 25 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden stiegen die Plasmakonzentrationen von Perampanel im Bereich von 2 bis 12 mg direkt proportional zu den angewendeten Dosen an. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in Dosierungen von bis zu 8 mg/Tag erhielten, fand sich ein linearer Zusammenhang zwischen Dosis und Plasmakonzentrationen von Perampanel.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel nach Einmalgabe von 1 mg wurde bei 12 Personen mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A bzw. B) untersucht und mit derjenigen von 12 nach entsprechenden demographischen Kriterien ausgewählten gesunden Probanden verglichen. Die mittlere scheinbare Clearance von ungebundenem Perampanel betrug bei Personen mit leicht eingeschränkter Leberfunktion 188 ml/min vs. 338 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen und bei Personen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion 120 ml/min vs. 392 ml/min bei den entsprechenden Kontrollen. Die $t_{1/2}$ war bei Personen mit leicht (306 h vs. 125 h) und mäßig eingeschränkter Leberfunktion (295 h vs. 139 h) im Vergleich zu den entsprechenden gesunden Probanden länger.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Perampanel wurde bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht formell untersucht. Perampanel wird fast ausschließlich durch Biotransformation mit anschließender rascher Ausscheidung der Metaboliten eliminiert; im Plasma sind Perampanel-Metaboliten lediglich in Spuren nachweisbar. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und einer Kreatinin-Clearance zwischen 39 und 160 ml/min, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, wurde die Perampanel-Clearance von der Kreatinin-Clearance nicht beeinflusst. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in einer placebokontrollierten klinischen Studie mit Fycompa in einer Dosierung von bis zu 8 mg/kg behandelt wurden, wurde die Perampanel-Clearance nicht von der Baseline-Kreatinin- Clearance beeinflusst.

Geschlecht

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 12 mg/Tag erhielten, und von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 mg/Tag erhielten, war die Perampanel-Clearance bei Frauen (0,54 l/h) um 18 % geringer als bei Männern (0,66 l/h).

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen (Alter 12 bis 74 Jahre), und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Alter 12 bis 58 Jahre), die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 oder 12 mg/Tag erhielten, wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Perampanel- Clearance gefunden. Eine Dosisanpassung bei

älteren Patienten wird daher nicht als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

In einer populationspharmakokinetischen Analyse jugendlicher Patienten in den klinischen Studien der Phase 3 fanden sich zwischen diesem Kollektiv und dem Gesamtkollektiv keine nennenswerten Unterschiede.

Arzneimittel-Interaktionsstudien

Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen in vitro

Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme

In humanen Lebermikrosomen hatte Perampanel (30 µmol/l) bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT-Enzymen eine schwache Hemmwirkung auf CYP2C8 und UGT1A9.

Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme

Im Vergleich zu positiven Kontrollen (einschließlich Phenobarbital, Rifampicin) wurde für Perampanel in kultivierten humanen Hepatozyten bei den wichtigsten hepatischen CYP- und UGT- Enzymen eine schwache Induktion von CYP2B6 (30 µmol/l) und CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) gefunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden zwar nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren in Expositionen, die mit klinischen Expositionen vergleichbar sind, beobachtet und sind für die klinische Anwendung möglicherweise relevant:

In der Fertilitätsstudie bei Ratten wurden bei weiblichen Tieren unter der höchsten tolerierten Dosis (30 mg/kg) verlängerte und unregelmäßige Östruszyklen beobachtet; allerdings hatten diese Veränderungen auf Fertilität und frühembryonale Entwicklung keinen Einfluss. Auswirkungen auf die männliche Fertilität lagen nicht vor.

Die Ausscheidung in die Muttermilch wurde bei Ratten 10 Tage post partum gemessen. Spitzenkonzentrationen wurden nach einer Stunde gemessen und betrugen das 3,65-fache der Plasmakonzentrationen.

In einer Studie zur prä-und postnatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden bei maternaltoxischen Dosen nicht der Norm entsprechende Umstände beim Gebären und Säugen beobachtet, und die Anzahl von Totgeburten bei den Nachkommen war erhöht. Die Entwicklung der Nachkommen im Hinblick auf Verhalten und Fortpflanzung war nicht beeinträchtigt, jedoch wiesen einige Parameter der körperlichen Entwicklung eine gewisse Verzögerung auf, welche wahrscheinlich eine Folge der auf die Pharmakologie von Perampanel zurückzuführenden ZNS-Wirkungen ist. Die Plazentagängigkeit war relativ gering; höchstens 0,09% der verabreichten Dosis wurden im Fötus gefunden.

Die präklinischen Daten zeigen, dass Perampanel nicht genotoxisch war und kein kanzerogenes Potential aufwies. Die Verabreichung der höchsten tolerierten Dosen führte bei Ratten und Affen zu pharmakologisch bedingten klinischen ZNS-Zeichen und einer Verminderung des terminalen Körpergewichts. Klinisch-pathologisch oder histopathologisch fanden sich keine direkt auf Perampanel zurückzuführenden Veränderungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5.0 -16.0% Hydroxypropoxy-Gruppen)
Povidon K-29/32
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose 2910
Talkum
Macrogol 8000
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen Packung mit 7 Filmtabletten, nur für die erste Behandlungswoche, 28 und 98 Filmtabletten Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Eisai Europe Limited
European Knowledge Centre
Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire
AL10 9SN
Vereinigtes Königreich
E-Mail: EUmedinfo@eisai.net

8. Zulassungsnummer

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

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

23. Juli 2012

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.