

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fycompa 2 mg compresse rivestite con film
Fycompa 4 mg compresse rivestite con film
Fycompa 6 mg compresse rivestite con film
Fycompa 8 mg compresse rivestite con film
Fycompa 10 mg compresse rivestite con film
Fycompa 12 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fycompa 2 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 2 mg contiene 78,5 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Fycompa 4 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 4 mg contiene 157,0 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Fycompa 6 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 6 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 6 mg contiene 151,0 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Fycompa 8 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 8 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 8 mg contiene 149,0 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Fycompa 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 10 mg contiene 147,0 mg di lattosio (come monoidrato).
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Fycompa 12 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 12 mg di perampanel.

Eccipiente(i) con effetti noti: ogni compressa da 12 mg contiene 145,0 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Fycompa 2 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore arancione, con E275 impresso su un lato e '2' sull'altro

Fycompa 4 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore rosso, con E277 impresso su un lato e '4' sull'altro

Fycompa 6 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore rosa, con E294 impresso su un lato e '6' sull'altro

Fycompa 8 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore viola, con E295 impresso su un lato e '8' sull'altro

Fycompa 10 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore verde, con E296 impresso su un lato e '10' sull'altro

Fycompa 12 mg compresse rivestite con film

Compressa biconvessa rotonda, di colore blu, con E297 impresso su un lato e '12' sull'altro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fycompa è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia.

Fycompa è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti

Fycompa deve essere titolato in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il rapporto tra efficacia e tollerabilità.

Perampanel deve essere assunto per via orale, una volta al giorno, al momento di coricarsi.

Crisi epilettiche parziali

Perampanel, a dosi da 4 mg/die a 12 mg/die, si è dimostrato una terapia efficace nelle crisi parziali. Il trattamento con Fycompa deve essere iniziato con una dose di 2 mg/die. La dose può essere aumentata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità, con incrementi di 2 mg (settimanalmente oppure ogni due settimane, come da considerazioni descritte di seguito in merito all'emivita), fino a una dose di mantenimento di 4 mg/die fino a 8 mg/die. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale alla dose di 8 mg/die, la dose può essere aumentata con incrementi di 2 mg/die, fino a una dose di 12 mg/die. Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che non riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 2 settimane. Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 1 settimana.

Crisi tonico-cloniche generalizzate primarie

Perampanel, a una dose fino a 8 mg/die, si è dimostrato efficace nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

Il trattamento con Fycompa deve essere iniziato con una dose di 2 mg/die. La dose può essere aumentata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità, con incrementi di 2 mg (settimanalmente oppure ogni due settimane, come da considerazioni descritte di seguito in merito all'emivita di seguito), fino a una dose di mantenimento di 8 mg/die. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale alla dose di 8 mg/die, la dose può essere aumentata fino a 12 mg/die, che può essere efficace in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che non riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 2 settimane. Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 1 settimana.

Sospensione

Si raccomanda di discontinuare il medicinale gradualmente, al fine di minimizzare il potenziale effetto rebound delle crisi epilettiche. Tuttavia, a causa della sua lunga emivita e della successiva lenta diminuzione della concentrazione plasmatica, perampanel può essere interrotto bruscamente in caso di assoluta necessità.

Dosi mancate

Singola dose mancata: data la lunga emivita di perampanel, il paziente deve attendere e assumere la dose successiva come previsto.

In caso di dimenticanza di più di 1 dose, per un periodo continuato inferiore a 5 emivite (3 settimane per i pazienti che non assumono farmaci antiepilettici (FAE) induttori del metabolismo di perampanel, 1 settimana per i pazienti che assumono FAE induttori del metabolismo di perampanel (vedere paragrafo 4.5)), si deve considerare di riprendere il trattamento dall'ultimo livello di dose.

Se un paziente ha interrotto l'assunzione di perampanel per un periodo continuato di più di 5 emivite, si raccomanda di seguire le raccomandazioni sulla posologia iniziale sopra riportate.

Anziani (dai 65 anni di età in poi)

Gli studi clinici condotti con Fycompa nell'epilessia non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti di età pari e superiore a 65 anni tale da poter determinare se essi rispondano diversamente rispetto ai soggetti più giovani. L'analisi delle informazioni sulla sicurezza in 905 soggetti anziani trattati con perampanel (in studi in doppio cieco condotti in indicazioni diverse dall'epilessia) non ha rivelato differenze correlate all'età nel profilo di sicurezza. In associazione con l'assenza di differenze correlate all'età nell'esposizione al perampanel, i risultati indicano che non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani. Negli anziani perampanel deve essere usato con cautela,

tenendo conto della potenziale interazione farmacologica nei pazienti in politrattamento (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve. L'uso nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o nei pazienti emodializzati non è raccomandato.

Insufficienza epatica

Gli aumenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata devono basarsi sulla risposta clinica e sulla tollerabilità. Per i pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica, la somministrazione può essere iniziata con una dose di 2 mg. In tali pazienti la dose deve essere aumentata con incrementi di 2 mg, ad intervalli di almeno di 2 settimane, sulla base della tollerabilità e dell'efficacia.

La dose di perampanel nei pazienti con lieve e moderata insufficienza epatica non deve superare 8 mg. L'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di perampanel nei bambini al di sotto di 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Fycompa deve essere assunto come dose orale singola al momento di coricarsi. Può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). La compressa deve essere ingerita intera con un bicchiere d'acqua. Non deve essere masticata, frantumata o divisa. Essendo prive di linea di incisione, le compresse non possono essere divise esattamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con medicinali antiepilettici in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su medicinali antiepilettici, ha dimostrato inoltre un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per perampanel.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati rispetto a segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere considerato un trattamento appropriato. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita o fatali, sono state riferite (frequenza non nota, vedere paragrafo 4.8) in associazione al trattamento con perampanel.

Al momento della prescrizione i pazienti devono essere avvertiti dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Di solito i sintomi della DRESS includono, anche se non esclusivamente, febbre, esantema associato al coinvolgimento di altri sistemi e organi, linfadenopatia,

anomalie delle prove di funzionalità epatica ed eosinofilia. È importante notare che le manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'esantema non è evidente. Se compaiono segni e sintomi che suggeriscono queste reazioni, perampanel deve essere sospeso immediatamente e si deve considerare un trattamento alternativo (appropriato).

Disturbi del sistema nervoso

Perampanel può causare capogiro e sonnolenza e quindi influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Contraccettivi orali

A dosi di 12 mg/die, Fycompa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi progestinici; in questa circostanza, si raccomanda l'uso di forme di contraccezione non ormonali aggiuntive durante il trattamento con Fycompa (vedere paragrafo 4.5).

Caduta

Sembra esserci un maggiore rischio di caduta, in particolare negli anziani; il motivo alla base non è chiaro.

Aggressione

Comportamento aggressivo e ostile sono stati riportati nei pazienti sottoposti a terapia con perampanel. Nei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici, aggressione, collera e irritabilità sono state segnalate con maggiore frequenza alle dosi più elevate. La maggior parte di questi eventi è stata di lieve o moderata gravità e si è risolta spontaneamente o con un aggiustamento della dose. Tuttavia, pensieri di fare del male ad altri, aggressione fisica o comportamento minaccioso (< 1% negli studi clinici con perampanel) sono stati osservati in alcuni pazienti. Ai pazienti e a coloro che se ne prendono cura deve essere consigliato di avvertire immediatamente un operatore sanitario qualora osservassero cambiamenti significativi dell'umore o dei modelli di comportamento. Se si verificano tali sintomi, la dose di perampanel deve essere ridotta e in caso di sintomi gravi il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Potenziale di abuso

Deve essere prestata cautela nei pazienti con storia di abuso di sostanze e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali sintomi di abuso di perampanel.

Medicinali antiepilettici induttori del CYP3A assunti in concomitanza

Dopo l'aggiunta di perampanel a dosi fisse, i tassi di risposta sono risultati inferiori quando i pazienti sono stati trattati in concomitanza con medicinali antiepilettici induttori dell'enzima CYP3A (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) rispetto ai tassi di risposta dei pazienti trattati in concomitanza con medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. La risposta del paziente deve essere monitorata quando si effettui il passaggio da medicinali antiepilettici concomitanti non induttori a medicinali induttori enzimatici, e viceversa. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata o diminuita di 2 mg alla volta (vedere paragrafo 4.2).

Altri medicinali (non antiepilettici) induttori o inibitori del citocromo P450 assunti in concomitanza

La tollerabilità e la risposta clinica dei pazienti devono essere monitorate attentamente quando si aggiungono o si eliminano induttori o inibitori del citocromo P450, poiché ciò può determinare una riduzione o un aumento dei livelli plasmatici di perampanel; potrebbe essere necessario aggiustare la dose di perampanel di conseguenza.

Fycompa contiene lattosio, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Fycompa non è considerato un forte induttore o inibitore degli enzimi del citocromo P450 o UGT (vedere paragrafo 5.2).

Contraccettivi orali

In donne sane trattate con una dose di 12 mg (ma non 4 o 8 mg/die) per 21 giorni in concomitanza con un contraccettivo orale combinato, è stato dimostrato che Fycompa riduce l'esposizione al levonorgestrel (i valori medi di C_{max} e AUC risultavano diminuiti del 40%). L'AUC dell'etinilestradiolo non era influenzata da Fycompa 12 mg, mentre la C_{max} era ridotta del 18%. Pertanto, deve essere considerata la possibilità di una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi progestinici orali per le donne che necessitano di Fycompa alla dose di 12 mg/die, per cui si raccomanda l'uso di un metodo supplementare affidabile (dispositivo intrauterino (IUD), profilattico) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni tra Fycompa e altri medicinali antiepilettici

Le potenziali interazioni tra Fycompa (fino a 12 mg una volta al giorno) e altri farmaci antiepilettici (FAE) sono state esaminate in studi clinici e valutate nell'analisi farmacocinetica di popolazione di quattro studi di Fase 3 combinati, comprendenti pazienti con crisi parziali e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. L'effetto di queste interazioni sulla concentrazione media allo *steady state* è riassunto nella tabella seguente.

FAE co-somministrato	Influenza del FAE sulla concentrazione di Fycompa	Influenza di Fycompa sulla concentrazione del FAE
Carbamazepina	Riduzione di 2,75 volte	Riduzione <10%
Clobazam	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Clonazepam	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Lamotrigina	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Levetiracetam	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Oxcarbazepina	Riduzione di 1,9 volte	Aumento del 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Fenitoina	Riduzione di 1,7 volte	Nessuna influenza
Topiramato	Riduzione del 19%	Nessuna influenza
Acido valproico	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Zonisamide	Nessuna influenza	Nessuna influenza

1) Il metabolita attivo monoidrossicarbazepina non è stato valutato.

È stato dimostrato che alcuni farmaci antiepilettici noti come induttori dell'enzima CYP450 3A (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) aumentano la clearance di perampanel e, di conseguenza, ne riducono le concentrazioni plasmatiche. Al contrario, è prevedibile che la sospensione di un induttore dell'enzima CYP450 3A somministrato in concomitanza possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di perampanel, con eventuale necessità di ridurre la dose.

In uno studio condotto su soggetti sani, la carbamazepina, un noto potente induttore enzimatico, ha ridotto i livelli di perampanel di due terzi.

Un risultato simile è stato osservato in un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con perampanel a una dose fino a 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel a una dose fino a 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo. La clearance totale di Fycompa è risultata aumentata in caso di co-somministrazione

con carbamazepina (2,75 volte), fenitoina (1,7 volte) e oxcarbazepina (1,9 volte), che sono noti induttori degli enzimi del metabolismo (vedere paragrafo 5.2). Questo effetto deve essere tenuto in considerazione e gestito quando si aggiungono o si sospendono questi farmaci antiepilettici dal regime di trattamento di un paziente.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con Fycompa a una dose fino a 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, Fycompa non ha influito in modo clinicamente rilevante sulla clearance di clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoina, topiramato, zonisamide, carbamazepina, clobazam, lamotrigina e acido valproico, alla dose massima di perampanel valutata (12 mg/die).

Nell'analisi farmacocinetica nella popolazione con epilessia, è stato riscontrato che perampanel riduce la clearance della oxcarbazepina del 26%. L'oxcarbazepina è rapidamente metabolizzata a metabolita attivo, la monoidrossicarbazepina, dalla forma citosolica dell'enzima reduttasi. Non è noto l'effetto del perampanel sulle concentrazioni di monoidrossicarbazepina.

Perampanel viene somministrato alla dose necessaria all'ottenimento dell'effetto clinico, indipendentemente dagli altri FAE.

Effetto del perampanel sui substrati del CYP3A

In soggetti sani, Fycompa (6 mg una volta al giorno per 20 giorni) ha ridotto l'AUC del midazolam del 13%. Non si può escludere una maggiore riduzione dell'esposizione al midazolam (o ad altri substrati del CYP3A sensibili) a dosi di Fycompa più elevate.

Effetto degli induttori del citocromo P450 sulla farmacocinetica di perampanel

È previsto che forti induttori del citocromo P450, come rifampicina e iperico, riducano le concentrazioni di perampanel e in loro presenza non sono state escluse potenziali concentrazioni plasmatiche più elevate dei metaboliti reattivi. È stato dimostrato che il felbamato riduce le concentrazioni di alcuni medicinali e può ridurre anche le concentrazioni di perampanel.

Effetto degli inibitori del citocromo P450 sulla farmacocinetica di perampanel

In soggetti sani, il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, (400 mg una volta al giorno per 10 giorni) ha aumentato l'AUC del perampanel del 20% e ne ha prolungato l'emivita del 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Non si possono escludere effetti di maggiore entità quando perampanel è associato a un inibitore del CYP3A con un'emivita più lunga rispetto al ketoconazolo, o in caso di trattamento prolungato con tale inibitore.

Levodopa

In soggetti sani, Fycompa (4 mg una volta al giorno per 19 giorni) non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} o sull'AUC della levodopa.

Alcol

Gli effetti del perampanel su attività che richiedono attenzione e vigilanza, come la capacità di guidare veicoli, sono stati additivi o sopra-additivi rispetto agli effetti dell'alcol in sé, come riscontrato in uno studio di interazione farmacodinamica in soggetti sani. Somministrazioni ripetute di perampanel a 12 mg/die hanno aumentato i livelli di collera, confusione e depressione, valutati mediante la scala a 5 punti Profile of Mood States (profilo degli stati dell'umore) (vedere paragrafo 5.1). Questi effetti possono essere osservati anche quando Fycompa è usato in associazione ad altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti adolescenti in studi clinici di Fase 3, non vi sono state differenze rilevanti tra questa popolazione e la popolazione complessiva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile e contraccezione negli uomini e nelle donne

Fycompa non è raccomandato in donne in età fertile che non usino misure contraccettive, se non in caso di assoluta necessità.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di perampanel in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, ma è stata osservata embriotossicità nei ratti a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Fycompa non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Studi su ratti in allattamento hanno mostrato l'escrezione di perampanel e/o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se perampanel sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fycompa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nello studio di fertilità nei ratti, sono stati osservati cicli estrali prolungati e irregolari alla dose elevata (30 mg/kg) nelle femmine; tuttavia, queste alterazioni non hanno influito sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce. Non vi sono stati effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). L'effetto del perampanel sulla fertilità umana non è stato stabilito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fycompa altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Perampanel può causare capogiro e sonnolenza e quindi può influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si consiglia ai pazienti di non guidare veicoli, non usare macchinari complessi e non intraprendere altre attività potenzialmente pericolose fino a quando non sia stato accertato se perampanel influisca sulla loro capacità di svolgere tali attività (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In tutti gli studi clinici controllati e non controllati, condotti su pazienti con crisi epilettiche parziali, 1.639 soggetti hanno ricevuto perampanel, 1.147 dei quali sono stati trattati per 6 mesi e 703 per più di 12 mesi.

Nello studio clinico controllato e non controllato, condotto su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, 114 soggetti hanno ricevuto perampanel, 68 dei quali sono stati trattati per 6 mesi e 36 per più di 12 mesi.

Reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento:

Negli studi clinici di Fase 3 controllati nelle crisi parziali, il tasso di interruzione conseguente a una reazione avversa è stato dell'1,7%, del 4,2% e del 13,7% nei pazienti randomizzati a ricevere perampanel, rispettivamente alle dosi raccomandate di 4 mg, 8 mg e 12 mg/die, e dell'1,4% nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1\%$ nel gruppo perampanel totale e maggiori rispetto al placebo) che hanno comportato l'interruzione del trattamento sono state capogiro e sonnolenza.

Nello studio clinico di Fase 3 controllato nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, il tasso di interruzione conseguente a una reazione avversa è stato del 4,9% nei pazienti randomizzati a ricevere perampanel alla dose di 8 mg e dell'1,2% nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. La reazione avversa che ha comportato più comunemente ($\geq 2\%$ nel gruppo perampanel e maggiore rispetto al placebo) l'interruzione del trattamento è stata il capogiro.

Uso post-marketing

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state riferite in associazione al trattamento con perampanel (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, identificate sulla base di un'analisi dell'intero database di sicurezza degli studi clinici con Fycompa, sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici		Aggressione Collera Ansia Stato confusionale	Ideazione suicidaria Tentato suicidio	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Atassia Disartria Disturbo dell'equilibrio Irritabilità		
Patologie dell'occhio		Diplopia Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie gastrointestinali		Nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale		
Patologie sistemiche		Alterazione dell'andatura Affaticamento		
Esami diagnostici		Peso aumentato		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Caduta		

* Vedere paragrafo 4.4

Popolazione pediatrica

Considerando il database delle sperimentazioni cliniche di 196 adolescenti esposti a perampanel negli studi clinici in doppio cieco per crisi epilettiche parziali e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, il profilo di sicurezza complessivo negli adolescenti è risultato simile a quello degli adulti, eccetto per l'aggressione, che è stata osservata con più frequenza negli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sul sovradosaggio con perampanel nell'uomo è limitata. In una segnalazione di un sovradosaggio intenzionale, che potrebbe avere comportato la somministrazione di una dose fino a 264 mg, il paziente ha manifestato eventi di stato mentale alterato, agitazione e comportamento aggressivo, e si è ripreso senza postumi. Non è disponibile un antidoto specifico agli effetti del perampanel. Sono indicate misure di supporto generali, come il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. In considerazione della sua lunga emivita, gli effetti causati dal perampanel potrebbero essere prolungati. A causa della bassa clearance renale, è improbabile che interventi speciali, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, risultino utili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX22

Meccanismo d'azione

Perampanel è un antagonista non competitivo, selettivo del recettore ionotropico del glutammato di tipo AMPA (α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone propionato) sui neuroni post-sinaptici e capostipite di tale classe di farmaci. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale ed è implicato in diversi disturbi neurologici causati da sovr eccitazione neuronale. Si ritiene che l'attivazione dei recettori AMPA da parte del glutammato sia responsabile della maggior parte della trasmissione sinaptica eccitatoria rapida nel cervello. In studi *in vitro*, perampanel non ha evidenziato competizione con l'AMPA per il legame al recettore AMPA, tuttavia il legame del perampanel è stato spiazzato dagli antagonisti non competitivi dei recettori AMPA,

indicando che perampanel è un antagonista non competitivo dei recettori AMPA. *In vitro*, perampanel ha inibito l'aumento indotto da AMPA (ma non indotto da NMDA) del calcio intracellulare. *In vivo*, perampanel ha prolungato significativamente la latenza delle crisi in un modello di crisi epilettiche indotte da AMPA.

L'esatto meccanismo attraverso il quale perampanel esercita i suoi effetti antiepilettici nell'uomo resta da chiarire.

Effetti farmacodinamici

Un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica (efficacia) è stata eseguita sulla base dei dati combinati di 3 studi clinici di efficacia nelle crisi epilettiche parziali. Inoltre, un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica (efficacia) è stata eseguita in uno studio clinico di efficacia nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. In entrambe le analisi, l'esposizione al perampanel è correlata a una riduzione della frequenza delle crisi.

Prestazioni psicomotorie

In volontari sani, dosi singole e ripetute di 8 mg e 12 mg hanno alterato le prestazioni psicomotorie in modo correlato alla dose. Gli effetti del perampanel su attività complesse, come la capacità di guidare veicoli, sono stati additivi o sopra-additivi rispetto agli effetti alteranti dell'alcol. I risultati dei test sulle prestazioni psicomotorie sono tornati ai valori di partenza entro 2 settimane dalla cessazione della somministrazione di perampanel.

Funzione cognitiva

In uno studio su volontari sani per valutare gli effetti del perampanel su vigilanza e memoria, utilizzando una batteria standard di valutazioni, non sono stati riscontrati effetti del perampanel dopo somministrazione di dosi singole e ripetute fino a 12 mg/die.

In uno studio controllato verso placebo condotto in pazienti adolescenti, per perampanel non si sono osservate alterazioni significative della funzione cognitiva rispetto al placebo, misurata mediante il punteggio cognitivo globale (Global Cognition Score) del sistema CDR (Cognitive Drug Research). Nell'estensione in aperto, non sono state rilevate variazioni significative nel punteggio del sistema CDR globale dopo 52 settimane di trattamento con perampanel (vedere paragrafo 5.1 Popolazione pediatrica).

Vigilanza e umore

In soggetti sani trattati con perampanel a una dose da 4 a 12 mg/die, i livelli di vigilanza (eccitazione) si sono ridotti in modo correlato alla dose. Si è verificato un peggioramento dell'umore solo dopo la somministrazione di 12 mg/die; le alterazioni dell'umore sono state di lieve entità e hanno rispecchiato un generale abbassamento del livello di vigilanza. La somministrazione ripetuta di perampanel 12 mg/die ha aumentato inoltre gli effetti dell'alcol sulla vigilanza e sull'attenzione, e ha aumentato i livelli di collera, confusione e depressione, valutati mediante la scala a 5 punti Profile of Mood States.

Elettrofisiologia cardiaca

Perampanel non ha prolungato l'intervallo QTc quando è stato somministrato a dosi giornaliere fino a 12 mg/die e non ha avuto un effetto correlato alla dose o clinicamente rilevante sulla durata del QRS.

Efficacia e sicurezza clinica

Crisi parziali

L'efficacia di perampanel nelle crisi parziali è stata stabilita in tre studi di terapia aggiuntiva multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 19 settimane, in pazienti adulti e adolescenti. I soggetti avevano crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria e non erano adeguatamente controllati con uno-tre FAE concomitanti. Durante il periodo basale di 6 settimane, i soggetti dovevano avere più di cinque crisi epilettiche, senza un periodo libero da crisi superiore a 25 giorni. In questi tre studi, i soggetti avevano una durata media dell'epilessia di circa

21,06 anni. Tra l'85,3% e l'89,1% dei pazienti assumeva da due a tre FAE concomitanti, con o senza stimolazione concomitante del nervo vago.

Due studi (studio 304 e 305) hanno confrontato dosi di perampanel 8 e 12 mg/die con il placebo, mentre il terzo studio (studio 306) ha confrontato dosi di perampanel 2, 4 e 8 mg/die con il placebo. In tutti e tre gli studi, dopo una Fase Basale di 6 settimane, per stabilire la frequenza delle crisi prima della randomizzazione, i soggetti sono stati randomizzati e titolati alla dose randomizzata. Durante la Fase di Titolazione in tutti e tre gli studi, il trattamento è stato iniziato a 2 mg/die e aumentato a incrementi settimanali di 2 mg/die fino alla dose target. I soggetti che manifestavano eventi avversi intollerabili potevano mantenere la stessa dose o ridurre la dose al livello precedentemente tollerato. In tutti e tre gli studi, la Fase di Titolazione è stata seguita da una Fase di Mantenimento, della durata di 13 settimane, durante la quale i pazienti dovevano continuare il trattamento con una dose stabile di perampanel.

Le percentuali di responder al 50% combinate sono state: placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% e 12 mg 35%. Un effetto statisticamente significativo sulla riduzione nella frequenza delle crisi a 28 giorni (dal Basale alla Fase di Trattamento), rispetto al gruppo placebo, è stato osservato con il trattamento con perampanel a dosi di 4 mg/die (Studio 306), 8 mg/die (Studi 304, 305 e 306) e 12 mg/die (Studi 304 e 305). Le percentuali di responder al 50% nei gruppi trattati con 4 mg, 8 mg e 12 mg sono state rispettivamente del 23,0%, 31,5% e 30,0%, in associazione con medicinali antiepilettici induttori enzimatici, e del 33,3%, 46,5% e 50,0% quando perampanel è stato somministrato in associazione a medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. Questi studi dimostrano che la somministrazione di perampanel una volta al giorno, a dosi comprese tra 4 mg e 12 mg, è stata significativamente più efficace del placebo, come trattamento aggiuntivo in questa popolazione.

I dati derivati da studi controllati verso placebo dimostrano che un miglioramento del controllo delle crisi si osserva con la dose di perampanel da 4 mg una volta al giorno e questo beneficio aumenta con l'aumentare della dose a 8 mg/die. Nessun beneficio in termini di efficacia è stato osservato alla dose di 12 mg, rispetto alla dose di 8 mg, nella popolazione generale. Il beneficio alla dose di 12 mg è stato osservato in alcuni pazienti che tollerano la dose di 8 mg e quando la risposta clinica a tale dose risultava insufficiente. Una riduzione clinicamente significativa della frequenza delle crisi, rispetto al placebo, si è ottenuta già alla seconda settimana di somministrazione, quando i pazienti hanno raggiunto una dose giornaliera di 4 mg.

Dall'1,7 al 5,8% dei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici ha raggiunto la libertà da crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento di tre mesi, rispetto allo 0%-1,0% nel gruppo placebo.

Studio di estensione in aperto

Il novantasette per cento dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati su pazienti con crisi parziali è stato arruolato nello studio di estensione in aperto (n=1186). I pazienti provenienti dallo studio randomizzato sono stati passati al trattamento con perampanel nell'arco di 16 settimane, seguite da un periodo di mantenimento a lungo termine (≥ 1 anno). La dose giornaliera media è stata di 10,05 mg.

Crisi tonico-cloniche primarie generalizzate

L'efficacia di perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, con epilessia generalizzata idiopatica che manifestano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, è stata stabilita in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio 332). I pazienti eleggibili in terapia con una dose stabile di 1-3 FAE che manifestavano almeno 3 crisi tonico-cloniche generalizzate primarie durante il periodo basale di 8 settimane sono stati randomizzati al trattamento con perampanel o placebo. La popolazione comprendeva 164 pazienti (perampanel n=82, placebo n=82). I pazienti sono stati titolati nell'arco di quattro settimane a una dose target di 8 mg/die o alla massima dose tollerata e trattati per ulteriori 13 settimane all'ultimo livello di dose raggiunto al termine del periodo di titolazione. Il periodo di trattamento totale è stato di 17 settimane. Il farmaco di studio è stato somministrato una volta al giorno.

La percentuale di responder al 50% tra i pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, durante il periodo di mantenimento, è stata significativamente più elevata nel gruppo perampanel (58,0%) rispetto al gruppo placebo (35,8%), $p = 0,0059$. La percentuale di responder al 50% è stata del 22,2% in associazione con medicinali antiepilettici induttori enzimatici e del 69,4% quando perampanel è stato somministrato in associazione a medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. Il numero di soggetti del gruppo perampanel che assumevano medicinali antiepilettici induttori enzimatici era limitato ($n = 9$). La variazione percentuale mediana della frequenza di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in 28 giorni, durante i periodi di titolazione e mantenimento (combinati) rispetto alla pre-randomizzazione, è stata maggiore con perampanel (-76,5%) in confronto al placebo (-38,4%), $p < 0,0001$. Durante il periodo di mantenimento di 3 mesi, il 30,9% (25/81) dei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici ha raggiunto la libertà da crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, rispetto al 12,3% (10/81) nel gruppo placebo.

Altri sottotipi di crisi generalizzata idiopatica

La sicurezza e l'efficacia di perampanel in pazienti con crisi miocloniche non sono state stabilite. I dati disponibili sono insufficienti per trarre qualunque conclusione.

L'efficacia di perampanel nel trattamento delle crisi di assenza non è stata dimostrata.

Nello studio 332, su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie che presentavano anche crisi miocloniche concomitanti, la libertà da crisi è stata raggiunta nel 16,7% (4/24) del gruppo perampanel, rispetto al 13,0% (3/23) del gruppo placebo. In pazienti che presentavano crisi di assenza concomitanti, la libertà da crisi è stata raggiunta nel 22,2% (6/27) del gruppo perampanel, rispetto al 12,1% (4/33) del gruppo placebo. La libertà da tutte le crisi è stata raggiunta nel 23,5% (19/81) dei pazienti trattati con perampanel, rispetto al 4,9% (4/81) dei pazienti trattati con placebo.

Fase di estensione in aperto

Dei 140 soggetti che hanno completato lo studio 332, 114 (81,4%) sono entrati nella fase di estensione. I pazienti provenienti dallo studio randomizzato sono passati al trattamento con perampanel nell'arco di 6 settimane, seguite da un periodo di mantenimento a lungo termine (≥ 1 anno). Nella fase di estensione, il 73,7% dei soggetti assumeva una dose giornaliera modale di perampanel superiore a 4-8 mg/die, mentre il 16,7% assumeva una dose giornaliera modale superiore a 8-12 mg/die. Una riduzione della frequenza di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie di almeno il 50% è stata osservata nel 65,9% dei soggetti dopo un anno di trattamento, durante la fase di estensione (rispetto alla frequenza delle crisi al basale, prima del trattamento con perampanel). Questi dati erano coerenti con quelli relativi alla variazione percentuale della frequenza delle crisi e hanno dimostrato che la percentuale di responder al 50% tra i pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie era generalmente stabile nel tempo tra la settimana 26 circa e la fine dell'anno 2. Risultati simili sono stati osservati quando tutte le crisi e le crisi di assenza rispetto alle crisi miocloniche sono state valutate nel corso del tempo.

Passaggio alla monoterapia

In uno studio retrospettivo della pratica clinica, 51 pazienti con epilessia trattati con perampanel come terapia aggiuntiva sono passati a perampanel in monoterapia. La maggior parte di questi pazienti presentava in anamnesi crisi parziali. Di questi, 14 pazienti (27%) sono ritornati alla terapia aggiuntiva nei mesi seguenti. Trentaquattro (34) pazienti sono stati seguiti per almeno 6 mesi e, di questi, 24 (71%) avevano proseguito la monoterapia con perampanel per almeno 6 mesi. Dieci (10) pazienti sono stati seguiti per almeno 18 mesi e, di questi, 3 (30%) sono rimasti in monoterapia con perampanel per almeno 18 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fycompa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le epilessie resistenti al trattamento (sindromi epilettiche correlate alla localizzazione e correlate all'età) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli adolescenti).

I tre studi pivotal di Fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo, includevano 143 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni. I risultati in questi adolescenti sono stati simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

Lo studio 332 includeva 22 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni. I risultati in questi adolescenti sono stati simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 19 settimane, con una fase di estensione in aperto (Studio 235), per valutare gli effetti a breve termine sulla funzione cognitiva di Fycompa (intervallo di dose target da 8 a 12 mg una volta al giorno) come terapia aggiuntiva in 133 (Fycompa n = 85, placebo n = 48) pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con crisi epilettiche parziali non adeguatamente controllate. La funzione cognitiva è stata valutata mediante il t-score cognitivo globale del sistema CDR (Cognitive Drug Research), un punteggio composito derivato da 5 aree che verificano capacità di attenzione, continuità dell'attenzione, qualità della memoria episodica secondaria, qualità della memoria di lavoro e velocità di memoria. La variazione media (DS) dal basale alla fine del trattamento in doppio cieco (19 settimane) del t-score cognitivo globale del sistema CDR è stata pari a 1,1 (7,14) nel gruppo placebo e a (meno) -1,0 (8,86) nel gruppo perampanel, con differenza fra i gruppi di trattamento nella media dei minimi quadrati (IC al 95%) = (meno) -2,2 (-5,2, 0,8). Non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i gruppi di trattamento (p = 0,145). I t-score cognitivi globali del sistema CDR per placebo e perampanel al basale erano rispettivamente 41,2 (10,7) e 40,8 (13,0). Per i pazienti trattati con perampanel nell'estensione in aperto (n = 112), la variazione media (DS) dal basale alla fine del trattamento in aperto (52 settimane) del t-score cognitivo globale del sistema CDR è stata (meno) -1,0 (9,91). Non si tratta di un risultato statisticamente significativo (p = 0,96). Dopo un periodo fino a 52 settimane di trattamento con perampanel (n = 114), non si sono osservati effetti sulla crescita ossea. Nessun effetto è stato rilevato su peso, altezza e sviluppo sessuale dopo un periodo fino a 104 settimane di trattamento (n = 114).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del perampanel è stata studiata in soggetti adulti sani (intervallo d'età da 18 a 79 anni), adulti e adolescenti con crisi epilettiche parziali e crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate primarie, adulti con morbo di Parkinson, adulti con neuropatia diabetica, adulti con sclerosi multipla e soggetti con insufficienza epatica.

Assorbimento

Perampanel viene prontamente assorbito dopo la somministrazione orale, senza evidenza di un marcato metabolismo di primo passaggio. La somministrazione concomitante di perampanel compresse con un pasto ad alto contenuto di grassi non ha influito sul picco di esposizione plasmatica (C_{max}) o sull'esposizione totale (AUC_{0-inf}) di perampanel. Il t_{max} è stato ritardato di circa 1 ora rispetto a quello osservato a digiuno.

Distribuzione

I dati derivati da studi *in vitro* indicano che perampanel si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche.

Studi *in vitro* dimostrano che perampanel non è un substrato né un inibitore significativo dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, dei trasportatori di anioni organici (OAT) 1, 2, 3 e 4, dei trasportatori di cationi organici (OCT) 1, 2 e 3, e dei trasportatori di efflusso P-glicoproteina e della proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Biotrasformazione

Perampanel viene ampiamente metabolizzato per ossidazione primaria e successiva glucuronidazione. Il metabolismo di perampanel è mediato principalmente dal CYP3A, sulla base dei risultati degli studi clinici in soggetti sani a cui è stato somministrato perampanel radiomarcato e con il supporto di studi *in vitro* con CYP umani ricombinanti e microsomi epatici umani.

Dopo la somministrazione di perampanel radiomarcato, nel plasma sono state osservate solo tracce di metaboliti del perampanel.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di perampanel radiomarcato a 8 adulti sani o soggetti anziani, circa il 30% della radioattività recuperata è stato ritrovato nelle urine e il 70% nelle feci. Nelle urine e nelle feci la radioattività recuperata consisteva principalmente in una miscela di metaboliti ossidativi e coniugati. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di dati combinati di 19 studi di Fase 1, il $t_{1/2}$ medio di perampanel è stato di 105 ore. In caso di somministrazione concomitante con carbamazepina, un forte induttore del CYP3A, il $t_{1/2}$ medio è stato di 25 ore.

Linearità/Non linearità

In soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche del perampanel aumentavano in maniera direttamente proporzionale alle dosi somministrate nell'intervallo da 2 a 12 mg. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, si è riscontrata una relazione lineare tra la dose e le concentrazioni plasmatiche di perampanel.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

La farmacocinetica del perampanel, dopo una dose singola di 1 mg, è stata valutata in 12 soggetti con lieve e moderata insufficienza epatica (rispettivamente Child-Pugh A e B), rispetto a 12 soggetti sani, demograficamente abbinati. La clearance media apparente del perampanel non legato nei soggetti con lieve insufficienza è stata di 188 ml/min vs. 338 ml/min nei soggetti sani abbinati; nei soggetti con moderata insufficienza è stata di 120 ml/min vs. 392 ml/min nei soggetti sani abbinati. Il $t_{1/2}$ è stato più lungo nei soggetti con lieve insufficienza (306 h vs. 125 h) e moderata insufficienza (295 h vs. 139 h) rispetto ai soggetti sani abbinati.

Insufficienza renale

La farmacocinetica del perampanel non è stata valutata formalmente nei pazienti con insufficienza renale. Perampanel è eliminato quasi esclusivamente per metabolismo, seguito da una rapida escrezione dei metaboliti; nel plasma si osservano solo tracce di metaboliti del perampanel. In un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con crisi parziali e clearance della creatinina compresa tra 39 e 160 ml/min trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, la clearance del perampanel non è stata influenzata dalla clearance della creatinina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, comprendente pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in uno studio clinico controllato verso placebo, la clearance del perampanel non è stata influenzata dalla clearance della creatinina al basale.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con crisi parziali trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, la clearance del perampanel nelle donne (0,54 l/h) è stata inferiore del 18% rispetto agli uomini (0,66 l/h).

Anziani (da 65 anni di età in poi)

In un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con crisi parziali (intervallo di età da 12 a 74 anni) e con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (intervallo di età da 12 a 58 anni) e trattati con perampanel fino alla dose di 8 o 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, non è stato riscontrato alcun effetto significativo dell'età sulla clearance di perampanel. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che comprendeva pazienti adolescenti degli studi clinici di Fase 2 e 3, non vi sono state differenze apprezzabili tra questa popolazione e la popolazione complessiva.

Studi di interazione farmacologica

Valutazione in vitro delle interazioni farmacologiche

Inibizione degli enzimi metabolizzanti i farmaci

In microsomi epatici umani, perampanel (30 µmol/l) ha avuto un debole effetto inibitorio su CYP2C8 e UGT1A9, tra i principali CYP e UGT epatici.

Induzione degli enzimi metabolizzanti i farmaci

Rispetto ai controlli positivi (comprendenti fenobarbital, rifampicina), è stato riscontrato che perampanel induce debolmente il CYP2B6 (30 µmol/l) e il CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l), tra i principali CYP e UGT epatici in epatociti umani in coltura.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Nello studio di fertilità nei ratti, sono stati osservati cicli estrali prolungati e irregolari alla massima dose tollerata (30 mg/kg) nelle femmine; tuttavia, queste alterazioni non hanno influito sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce. Non vi sono stati effetti sulla fertilità maschile.

L'escrezione nel latte materno è stata misurata nei ratti a 10 giorni post-partum. I livelli hanno registrato un picco a un'ora ed erano pari a 3,65 volte i livelli nel plasma.

In uno studio di tossicità dello sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, sono state osservate condizioni anomale di parto e allattamento a dosi tossiche per la madre, e si è avuto un aumento del numero di nati morti nella prole. Lo sviluppo comportamentale e riproduttivo della prole non è stato impattato, ma alcuni parametri dello sviluppo fisico hanno evidenziato un certo ritardo, probabilmente secondario agli effetti del perampanel sul SNC su base farmacologica. Il passaggio transplacentare è stato relativamente basso, con la rilevazione nel feto dello 0,09% o meno della dose somministrata.

I dati preclinici rivelano che perampanel non è genotossico e non ha potenziale cancerogeno. La somministrazione delle dosi massime tollerate a ratti e scimmie ha provocato segni clinici sul SNC su base farmacologica e una riduzione finale del peso corporeo. Non vi sono state alterazioni direttamente imputabili al perampanel nella patologia o nell'istopatologia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Fycompa 2 mg, 4 mg compresse rivestite con film

Nucleo

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Povidone K-29/32
Magnesio stearato (E470b)

Fycompa 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg compresse rivestite con film

Nucleo

Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Povidone K-29/32
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato (E470b)

Fycompa 2 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Talco
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Fycompa 4 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Talco
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

Fycompa 6 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910
Talco
Macrogol 8000
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

Fycompa 8 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910

Talco

Macrogol 8000

Titanio biossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro nero (E172)

Fycompa 10 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910

Talco

Macrogol 8000

Titanio biossido (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)

Carminio d'indaco lacca di alluminio FD&C Blue #2 (E132)

Fycompa 12 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910

Talco

Macrogol 8000

Titanio biossido (E171)

Carminio d'indaco lacca di alluminio FD&C Blue #2 (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/alluminio

Fycompa 2 mg compresse rivestite con film

Confezione da 7 solo per la prima settimana di somministrazione, 28 e 98

Fycompa 4 mg compresse rivestite con film

4 mg – confezioni da 7, 28, 84 e 98

Fycompa 6 mg compresse rivestite con film

6 mg – confezioni da 7, 28, 84 e 98

Fycompa 8 mg compresse rivestite con film
8 mg – confezioni da 7, 28, 84 e 98

Fycompa 10 mg compresse rivestite con film
10 mg – confezioni da 7, 28, 84 e 98

Fycompa 12 mg compresse rivestite con film
12 mg – confezioni da 7, 28, 84 e 98

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/776/001-023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/07/2012

Data del rinnovo più recente: 6 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fycompa 0,5 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di sospensione orale contiene 0,5 mg di perampanel.

Ogni flacone da 340 ml contiene 170 mg di perampanel.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni ml di sospensione orale contiene 175 mg di sorbitolo (E420).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione di colore da bianco a biancastro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Fycompa è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali, con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia.

Fycompa è indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, in pazienti adulti e adolescenti dai 12 anni di età affetti da epilessia generalizzata idiopatica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fycompa deve essere titolato in base alla risposta del singolo paziente, al fine di ottimizzare il rapporto tra efficacia e tollerabilità.

La sospensione di perampanel deve essere assunta per via orale, una volta al giorno, al momento di coricarsi.

Può essere assunta con o senza cibo, ma preferibilmente sempre nelle stesse condizioni. Il passaggio tra la formulazione in compressa e quella in sospensione deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Crisi epilettiche parziali

Perampanel, a dosi da 4 mg/die a 12 mg/die, si è dimostrato una terapia efficace nelle crisi parziali.

Il trattamento con Fycompa deve essere iniziato con una dose di 2 mg/die (4 ml/die). La dose può essere aumentata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità, con incrementi di 2 mg (4 ml) (settimanalmente oppure ogni due settimane, come da considerazioni descritte di seguito in merito all'emivita), fino a una dose di mantenimento di 4 mg/die (8 ml/die) fino a 8 mg/die (16 ml/die). In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale alla dose di 8 mg/die (16 ml/die), la dose può essere aumentata con incrementi di 2 mg/die (4 ml/die), fino a una dose di 12 mg/die (24 ml/die). Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che non riducono l'emivita di perampanel (vedere

paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 2 settimane. Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 1 settimana.

Crisi tonico-cloniche generalizzate primarie

Perampanel, a una dose fino a 8 mg/die, si è dimostrato efficace nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie.

Il trattamento con Fycompa deve essere iniziato con una dose di 2 mg/die (4 ml/die). La dose può essere aumentata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità, con incrementi di 2 mg (4 ml) (settimanalmente oppure ogni due settimane, come da considerazioni descritte di seguito in merito all'emivita), fino a una dose di mantenimento di 8 mg/die (16 ml/die). In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale alla dose di 8 mg/die (16 ml/die), la dose può essere aumentata fino a 12 mg/die (24 ml/die), che può essere efficace in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che non riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 2 settimane. Nei pazienti in terapia concomitante con medicinali che riducono l'emivita di perampanel (vedere paragrafo 4.5), la titolazione della dose deve essere eseguita ad intervalli di almeno 1 settimana.

Sospensione

Si raccomanda di discontinuare il medicinale gradualmente, al fine di minimizzare il potenziale effetto rebound delle crisi epilettiche. Tuttavia, a causa della sua lunga emivita e della successiva lenta diminuzione della concentrazione plasmatica, perampanel può essere interrotto bruscamente in caso di assoluta necessità.

Dosi mancate

Singola dose mancata: data la lunga emivita di perampanel, il paziente deve attendere e assumere la dose successiva come previsto.

In caso di dimenticanza di più di 1 dose, per un periodo continuato inferiore a 5 emivite (3 settimane per i pazienti che non assumono farmaci antiepilettici (FAE) induttori del metabolismo di perampanel, 1 settimana per i pazienti che assumono FAE induttori del metabolismo di perampanel (vedere paragrafo 4.5)), si deve considerare di riprendere il trattamento dall'ultimo livello di dose.

Se un paziente ha interrotto l'assunzione di perampanel per un periodo continuato di più di 5 emivite, si raccomanda di seguire le raccomandazioni sulla posologia iniziale sopra riportate.

Anziani (dai 65 anni di età in poi)

Gli studi clinici condotti con Fycompa nell'epilessia non hanno incluso un numero sufficiente di soggetti di età pari e superiore a 65 anni tale da poter determinare se essi rispondano diversamente rispetto ai soggetti più giovani. L'analisi delle informazioni sulla sicurezza in 905 soggetti anziani trattati con perampanel (in studi in doppio cieco condotti in indicazioni diverse dall'epilessia) non ha rivelato differenze correlate all'età nel profilo di sicurezza. In associazione con l'assenza di differenze correlate all'età nell'esposizione al perampanel, i risultati indicano che non è richiesto un aggiustamento della dose negli anziani. Negli anziani perampanel deve essere usato con cautela, tenendo conto della potenziale interazione farmacologica nei pazienti in politrattamento (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve. L'uso nei pazienti con insufficienza renale moderata o grave o nei pazienti emodializzati non è raccomandato.

Insufficienza epatica

Gli aumenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata devono basarsi sulla risposta clinica e sulla tollerabilità. Per i pazienti con lieve o moderata insufficienza epatica, la somministrazione può essere iniziata con una dose di 2 mg (4 ml). In tali pazienti la dose deve essere

aumentata con incrementi di 2 mg (4 ml), ad intervalli di almeno di 2 settimane, sulla base della tollerabilità e dell'efficacia.

La dose di perampanel nei pazienti con lieve e moderata insufficienza epatica non deve superare 8 mg. L'uso nei pazienti con insufficienza epatica grave non è raccomandato.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di perampanel nei bambini al di sotto di 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Fycompa è per uso orale.

Preparazione: l'adattatore per flaconi a pressione (PIBA), fornito nella confezione del medicinale, deve essere inserito saldamente nel collo del flacone prima dell'uso e mantenuto in posizione per tutta la durata di utilizzo del flacone. La siringa per somministrazione orale deve essere inserita nell'adattatore e la dose prelevata dal flacone capovolto. Dopo ogni utilizzo la capsula di chiusura deve essere riposizionata. La capsula di chiusura si inserisce correttamente quando l'adattatore è in posizione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ideazione suicidaria

Ideazione e comportamento suicidari sono stati segnalati in pazienti trattati con medicinali antiepilettici in diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici randomizzati controllati verso placebo, condotti su medicinali antiepilettici, ha dimostrato inoltre un piccolo aumento del rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento del rischio per perampanel.

Pertanto, i pazienti devono essere monitorati rispetto a segni di ideazione e comportamento suicidari e deve essere considerato un trattamento appropriato. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di consultare il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR, *severe cutaneous adverse reactions*) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere potenzialmente pericolosi per la vita o fatali, sono state riferite (frequenza non nota, vedere paragrafo 4.8) in associazione al trattamento con perampanel.

Al momento della prescrizione i pazienti devono essere avvertiti dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Di solito i sintomi della DRESS includono, anche se non esclusivamente, febbre, esantema associato al coinvolgimento di altri sistemi e organi, linfadenopatia, anomalie delle prove di funzionalità epatica ed eosinofilia. È importante notare che le manifestazioni precoci di ipersensibilità, come febbre o linfadenopatia, possono essere presenti anche se l'esantema non è evidente. Se compaiono segni e sintomi che suggeriscono queste reazioni, perampanel deve essere sospeso immediatamente e si deve considerare un trattamento alternativo (appropriato).

Disturbi del sistema nervoso

Perampanel può causare capogiro e sonnolenza e quindi influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Contraccettivi orali

A dosi di 12 mg/die, Fycompa può ridurre l'efficacia dei contraccettivi progestinici; in questa circostanza, si raccomanda l'uso di forme di contraccezione non ormonali aggiuntive durante il trattamento con Fycompa (vedere paragrafo 4.5).

Caduta

Sembra esserci un maggiore rischio di caduta, in particolare negli anziani; il motivo alla base non è chiaro.

Aggressione

Comportamento aggressivo e ostile sono stati riportati nei pazienti sottoposti a terapia con perampanel. Nei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici, aggressione, collera e irritabilità sono state segnalate con maggiore frequenza alle dosi più elevate. La maggior parte di questi eventi è stata di lieve o moderata gravità e si è risolta spontaneamente o con un aggiustamento della dose. Tuttavia, pensieri di fare del male ad altri, aggressione fisica o comportamento minaccioso (< 1% negli studi clinici con perampanel) sono stati osservati in alcuni pazienti. Ai pazienti e a coloro che se ne prendono cura deve essere consigliato di avvertire immediatamente un operatore sanitario qualora osservassero cambiamenti significativi dell'umore o dei modelli di comportamento. Se si verificano tali sintomi, la dose di perampanel deve essere ridotta e in caso di sintomi gravi il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

Potenziale di abuso

Deve essere prestata cautela nei pazienti con storia di abuso di sostanze e il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali sintomi di abuso di perampanel.

Medicinali antiepilettici induttori del CYP3A assunti in concomitanza

Dopo l'aggiunta di perampanel a dosi fisse, i tassi di risposta sono risultati inferiori quando i pazienti sono stati trattati in concomitanza con medicinali antiepilettici induttori dell'enzima CYP3A (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) rispetto ai tassi di risposta dei pazienti trattati in concomitanza con medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. La risposta del paziente deve essere monitorata quando si effettui il passaggio da medicinali antiepilettici concomitanti non induttori a medicinali induttori enzimatici, e viceversa. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale, la dose può essere aumentata o diminuita di 2 mg alla volta (vedere paragrafo 4.2).

Altri medicinali (non antiepilettici) induttori o inibitori del citocromo P450 assunti in concomitanza

La tollerabilità e la risposta clinica dei pazienti devono essere monitorate attentamente quando si aggiungono o si eliminano induttori o inibitori del citocromo P450, poiché ciò può determinare una riduzione o un aumento dei livelli plasmatici di perampanel; potrebbe essere necessario aggiustare la dose di perampanel di conseguenza.

Sorbitolo

Fycompa contiene sorbitolo (E420), pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Si deve prestare cautela nell'associare Fycompa sospensione orale ad altri medicinali antiepilettici contenenti sorbitolo, poiché l'assunzione combinata di oltre 1 grammo di sorbitolo può influire sull'assorbimento di alcuni farmaci.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Fycompa non è considerato un forte induttore o inibitore degli enzimi del citocromo P450 o UGT (vedere paragrafo 5.2).

Contraccettivi orali

In donne sane trattate con una dose di 12 mg (ma non 4 o 8 mg/die) per 21 giorni in concomitanza con un contraccettivo orale combinato, è stato dimostrato che Fycompa riduce l'esposizione al levonorgestrel (i valori medi di C_{max} e AUC risultavano diminuiti del 40%). L'AUC dell'etinilestradiolo non era influenzata da Fycompa 12 mg, mentre la C_{max} era ridotta del 18%. Pertanto, deve essere considerata la possibilità di una riduzione dell'efficacia dei contraccettivi progestinici orali per le donne che necessitano di Fycompa alla dose di 12 mg/die, per cui si raccomanda l'uso di un metodo supplementare affidabile (dispositivo intrauterino (IUD), profilattico) (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni tra Fycompa e altri medicinali antiepilettici

Le potenziali interazioni tra Fycompa (fino a 12 mg una volta al giorno) e altri farmaci antiepilettici (FAE) sono state esaminate in studi clinici e valutate nell'analisi farmacocinetica di popolazione di quattro studi di Fase 3 combinati, comprendenti pazienti con crisi parziali e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. L'effetto di queste interazioni sulla concentrazione media allo *steady state* è riassunto nella tabella seguente.

FAE co-somministrato	Influenza del FAE sulla concentrazione di Fycompa	Influenza di Fycompa sulla concentrazione del FAE
Carbamazepina	Riduzione di 2,75 volte	Riduzione <10%
Clobazam	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Clonazepam	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Lamotrigina	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Levetiracetam	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Oxcarbazepina	Riduzione di 1,9 volte	Aumento del 35% ¹⁾
Fenobarbital	Nessuna influenza	Nessuna influenza
Fenitoina	Riduzione di 1,7 volte	Nessuna influenza
Topiramato	Riduzione del 19%	Nessuna influenza
Acido valproico	Nessuna influenza	Riduzione <10%
Zonisamide	Nessuna influenza	Nessuna influenza

1) Il metabolita attivo monoidrossicarbazepina non è stato valutato.

È stato dimostrato che alcuni farmaci antiepilettici noti come induttori dell'enzima CYP450 3A (carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina) aumentano la clearance di perampanel e, di conseguenza, ne riducono le concentrazioni plasmatiche. Al contrario, è prevedibile che la sospensione di un induttore dell'enzima CYP450 3A somministrato in concomitanza possa aumentare le concentrazioni plasmatiche di perampanel, con eventuale necessità di ridurre la dose.

In uno studio condotto su soggetti sani, la carbamazepina, un noto potente induttore enzimatico, ha ridotto i livelli di perampanel di due terzi.

Un risultato simile è stato osservato in un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con perampanel a una dose fino a 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel a una dose fino a 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo. La clearance totale di Fycompa è risultata aumentata in caso di co-somministrazione

con carbamazepina (2,75 volte), fenitoina (1,7 volte) e oxcarbazepina (1,9 volte), che sono noti induttori degli enzimi del metabolismo (vedere paragrafo 5.2). Questo effetto deve essere tenuto in considerazione e gestito quando si aggiungono o si sospendono questi farmaci antiepilettici dal regime di trattamento di un paziente.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con Fycompa a una dose fino a 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, Fycompa non ha influito in modo clinicamente rilevante sulla clearance di clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoina, topiramato, zonisamide, carbamazepina, clobazam, lamotrigina e acido valproico, alla dose massima di perampanel valutata (12 mg/die).

Nell'analisi farmacocinetica nella popolazione con epilessia, è stato riscontrato che perampanel riduce la clearance della oxcarbazepina del 26%. L'oxcarbazepina è rapidamente metabolizzata a metabolita attivo, la monoidrossicarbazepina, dalla forma citosolica dell'enzima reduttasi. Non è noto l'effetto del perampanel sulle concentrazioni di monoidrossicarbazepina.

Perampanel viene somministrato alla dose necessaria all'ottenimento dell'effetto clinico, indipendentemente dagli altri FAE.

Effetto del perampanel sui substrati del CYP3A

In soggetti sani, Fycompa (6 mg una volta al giorno per 20 giorni) ha ridotto l'AUC del midazolam del 13%. Non si può escludere una maggiore riduzione dell'esposizione al midazolam (o ad altri substrati del CYP3A sensibili) a dosi di Fycompa più elevate.

Effetto degli induttori del citocromo P450 sulla farmacocinetica di perampanel

È previsto che forti induttori del citocromo P450, come rifampicina e iperico, riducano le concentrazioni di perampanel e in loro presenza non sono state escluse potenziali concentrazioni plasmatiche più elevate dei metaboliti reattivi. È stato dimostrato che il felbamato riduce le concentrazioni di alcuni medicinali e può ridurre anche le concentrazioni di perampanel.

Effetto degli inibitori del citocromo P450 sulla farmacocinetica di perampanel

In soggetti sani, il ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, (400 mg una volta al giorno per 10 giorni) ha aumentato l'AUC del perampanel del 20% e ne ha prolungato l'emivita del 15% (67,8 h vs. 58,4 h). Non si possono escludere effetti di maggiore entità quando perampanel è associato a un inibitore del CYP3A con un'emivita più lunga rispetto al ketoconazolo, o in caso di trattamento prolungato con tale inibitore.

Levodopa

In soggetti sani, Fycompa (4 mg una volta al giorno per 19 giorni) non ha avuto alcun effetto sulla C_{max} o sull'AUC della levodopa.

Alcol

Gli effetti del perampanel su attività che richiedono attenzione e vigilanza, come la capacità di guidare veicoli, sono stati additivi o sopra-additivi rispetto agli effetti dell'alcol in sé, come riscontrato in uno studio di interazione farmacodinamica in soggetti sani. Somministrazioni ripetute di perampanel a 12 mg/die hanno aumentato i livelli di collera, confusione e depressione, valutati mediante la scala a 5 punti Profile of Mood States (profilo degli stati dell'umore) (vedere paragrafo 5.1). Questi effetti possono essere osservati anche quando Fycompa è usato in associazione ad altri depressori del sistema nervoso centrale (SNC).

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti adolescenti in studi clinici di Fase 3, non vi sono state differenze rilevanti tra questa popolazione e la popolazione complessiva.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile e contraccezione negli uomini e nelle donne

Fycompa non è raccomandato in donne in età fertile che non usino misure contraccettive, se non in caso di assoluta necessità.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di perampanel in donne in gravidanza sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non hanno indicato effetti teratogeni nei ratti o nei conigli, ma è stata osservata embriotossicità nei ratti a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Fycompa non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Studi su ratti in allattamento hanno mostrato l'escrezione di perampanel e/o dei suoi metaboliti nel latte (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Non è noto se perampanel sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Fycompa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Nello studio di fertilità nei ratti, sono stati osservati cicli estrali prolungati e irregolari alla dose elevata (30 mg/kg) nelle femmine; tuttavia, queste alterazioni non hanno influito sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce. Non vi sono stati effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). L'effetto del perampanel sulla fertilità umana non è stato stabilito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fycompa altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Perampanel può causare capogiro e sonnolenza e quindi può influire sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Si consiglia ai pazienti di non guidare veicoli, non usare macchinari complessi e non intraprendere altre attività potenzialmente pericolose fino a quando non sia stato accertato se perampanel influisca sulla loro capacità di svolgere tali attività (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In tutti gli studi clinici controllati e non controllati, condotti su pazienti con crisi epilettiche parziali, 1.639 soggetti hanno ricevuto perampanel, 1.147 dei quali sono stati trattati per 6 mesi e 703 per più di 12 mesi.

Nello studio clinico controllato e non controllato, condotto su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, 114 soggetti hanno ricevuto perampanel, 68 dei quali sono stati trattati per 6 mesi e 36 per più di 12 mesi.

Reazioni avverse che hanno comportato l'interruzione del trattamento:

Negli studi clinici di Fase 3 controllati nelle crisi parziali, il tasso di interruzione conseguente a una reazione avversa è stato dell'1,7%, del 4,2% e del 13,7% nei pazienti randomizzati a ricevere perampanel, rispettivamente alle dosi raccomandate di 4 mg, 8 mg e 12 mg/die, e dell'1,4% nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1\%$ nel gruppo perampanel totale e maggiori rispetto al placebo) che hanno comportato l'interruzione del trattamento sono state capogiro e sonnolenza.

Nello studio clinico di Fase 3 controllato nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, il tasso di interruzione conseguente a una reazione avversa è stato del 4,9% nei pazienti randomizzati a ricevere perampanel alla dose di 8 mg e dell'1,2% nei pazienti randomizzati a ricevere il placebo. La reazione avversa che ha comportato più comunemente ($\geq 2\%$ nel gruppo perampanel e maggiore rispetto al placebo) l'interruzione del trattamento è stata il capogiro.

Uso post-marketing

Reazioni avverse cutanee severe (SCAR) inclusa la reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) sono state riferite in associazione al trattamento con perampanel (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella tabella seguente, le reazioni avverse, identificate sulla base di un'analisi dell'intero database di sicurezza degli studi clinici con Fycompa, sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza. Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito ridotto Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici		Aggressione Collera Ansia Stato confusionale	Ideazione suicidaria Tentato suicidio	
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Sonnolenza	Atassia Disartria Disturbo dell'equilibrio Irritabilità		
Patologie dell'occhio		Diplopia Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie gastrointestinali		Nausea		

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale		
Patologie sistemiche		Alterazione dell'andatura Affaticamento		
Esami diagnostici		Peso aumentato		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura		Caduta		

* Vedere paragrafo 4.4

Popolazione pediatrica

Considerando il database delle sperimentazioni cliniche di 196 adolescenti esposti a perampanel negli studi clinici in doppio cieco per crisi epilettiche parziali e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, il profilo di sicurezza complessivo negli adolescenti è risultato simile a quello degli adulti, eccetto per l'aggressione, che è stata osservata con più frequenza negli adolescenti rispetto agli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza clinica sul sovradosaggio con perampanel nell'uomo è limitata. In una segnalazione di un sovradosaggio intenzionale, che potrebbe avere comportato la somministrazione di una dose fino a 264 mg, il paziente ha manifestato eventi di stato mentale alterato, agitazione e comportamento aggressivo, e si è ripreso senza postumi. Non è disponibile un antidoto specifico agli effetti del perampanel. Sono indicate misure di supporto generali, come il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. In considerazione della sua lunga emivita, gli effetti causati dal perampanel potrebbero essere prolungati. A causa della bassa clearance renale, è improbabile che interventi speciali, come diuresi forzata, dialisi o emoperfusione, risultino utili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX22

Meccanismo d'azione

Perampanel è un antagonista non competitivo, selettivo del recettore ionotropico del glutammato di tipo AMPA (α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolone propionato) sui neuroni post-sinaptici e capostipite di tale classe di farmaci. Il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale ed è implicato in diversi disturbi neurologici causati da sovr eccitazione neuronale. Si ritiene che l'attivazione dei recettori AMPA da parte del glutammato sia responsabile della maggior parte della trasmissione sinaptica eccitatoria rapida nel cervello. In studi *in vitro*, perampanel non ha evidenziato competizione con l'AMPA per il legame al recettore AMPA, tuttavia il legame del perampanel è stato spiazzato dagli antagonisti non competitivi dei recettori AMPA, indicando che perampanel è un antagonista non competitivo dei recettori AMPA. *In vitro*, perampanel ha inibito l'aumento indotto da AMPA (ma non indotto da NMDA) del calcio intracellulare. *In vivo*, perampanel ha prolungato significativamente la latenza delle crisi in un modello di crisi epilettiche indotte da AMPA.

L'esatto meccanismo attraverso il quale perampanel esercita i suoi effetti antiepilettici nell'uomo resta da chiarire.

Effetti farmacodinamici

Un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica (efficacia) è stata eseguita sulla base dei dati combinati di 3 studi clinici di efficacia nelle crisi epilettiche parziali. Inoltre, un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica (efficacia) è stata eseguita in uno studio clinico di efficacia nelle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie. In entrambe le analisi, l'esposizione al perampanel è correlata a una riduzione della frequenza delle crisi.

Prestazioni psicomotorie

In volontari sani, dosi singole e ripetute di 8 mg e 12 mg hanno alterato le prestazioni psicomotorie in modo correlato alla dose. Gli effetti del perampanel su attività complesse, come la capacità di guidare veicoli, sono stati additivi o sopra-additivi rispetto agli effetti alteranti dell'alcol. I risultati dei test sulle prestazioni psicomotorie sono tornati ai valori di partenza entro 2 settimane dalla cessazione della somministrazione di perampanel.

Funzione cognitiva

In uno studio su volontari sani per valutare gli effetti del perampanel su vigilanza e memoria, utilizzando una batteria standard di valutazioni, non sono stati riscontrati effetti del perampanel dopo somministrazione di dosi singole e ripetute fino a 12 mg/die.

In uno studio controllato verso placebo condotto in pazienti adolescenti, per perampanel non si sono osservate alterazioni significative della funzione cognitiva rispetto al placebo, misurata mediante il punteggio cognitivo globale (Global Cognition Score) del sistema CDR (Cognitive Drug Research). Nell'estensione in aperto, non sono state rilevate variazioni significative nel punteggio del sistema CDR globale dopo 52 settimane di trattamento con perampanel (vedere paragrafo 5.1 Popolazione pediatrica).

Vigilanza e umore

In soggetti sani trattati con perampanel a una dose da 4 a 12 mg/die, i livelli di vigilanza (eccitazione) si sono ridotti in modo correlato alla dose. Si è verificato un peggioramento dell'umore solo dopo la somministrazione di 12 mg/die; le alterazioni dell'umore sono state di lieve entità e hanno rispecchiato un generale abbassamento del livello di vigilanza. La somministrazione ripetuta di perampanel

12 mg/die ha aumentato inoltre gli effetti dell'alcol sulla vigilanza e sull'attenzione, e ha aumentato i livelli di collera, confusione e depressione, valutati mediante la scala a 5 punti Profile of Mood States.

Elettrofisiologia cardiaca

Perampanel non ha prolungato l'intervallo QTc quando è stato somministrato a dosi giornaliere fino a 12 mg/die e non ha avuto un effetto correlato alla dose o clinicamente rilevante sulla durata del QRS.

Efficacia e sicurezza clinica

Crisi parziali

L'efficacia di perampanel nelle crisi parziali è stata stabilita in tre studi di terapia aggiuntiva multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 19 settimane, in pazienti adulti e adolescenti. I soggetti avevano crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria e non erano adeguatamente controllati con uno-tre FAE concomitanti. Durante il periodo basale di 6 settimane, i soggetti dovevano avere più di cinque crisi epilettiche, senza un periodo libero da crisi superiore a 25 giorni. In questi tre studi, i soggetti avevano una durata media dell'epilessia di circa 21,06 anni. Tra l'85,3% e l'89,1% dei pazienti assumeva da due a tre FAE concomitanti, con o senza stimolazione concomitante del nervo vago.

Due studi (studio 304 e 305) hanno confrontato dosi di perampanel 8 e 12 mg/die con il placebo, mentre il terzo studio (studio 306) ha confrontato dosi di perampanel 2, 4 e 8 mg/die con il placebo. In tutti e tre gli studi, dopo una Fase Basale di 6 settimane, per stabilire la frequenza delle crisi prima della randomizzazione, i soggetti sono stati randomizzati e titolati alla dose randomizzata. Durante la Fase di Titolazione in tutti e tre gli studi, il trattamento è stato iniziato a 2 mg/die e aumentato a incrementi settimanali di 2 mg/die fino alla dose target. I soggetti che manifestavano eventi avversi intollerabili potevano mantenere la stessa dose o ridurre la dose al livello precedentemente tollerato. In tutti e tre gli studi, la Fase di Titolazione è stata seguita da una Fase di Mantenimento, della durata di 13 settimane, durante la quale i pazienti dovevano continuare il trattamento con una dose stabile di perampanel.

Le percentuali di responder al 50% combinate sono state: placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% e 12 mg 35%. Un effetto statisticamente significativo sulla riduzione nella frequenza delle crisi a 28 giorni (dal Basale alla Fase di Trattamento), rispetto al gruppo placebo, è stato osservato con il trattamento con perampanel a dosi di 4 mg/die (Studio 306), 8 mg/die (Studi 304, 305 e 306) e 12 mg/die (Studi 304 e 305). Le percentuali di responder al 50% nei gruppi trattati con 4 mg, 8 mg e 12 mg sono state rispettivamente del 23,0%, 31,5% e 30,0%, in associazione con medicinali antiepilettici induttori enzimatici, e del 33,3%, 46,5% e 50,0% quando perampanel è stato somministrato in associazione a medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. Questi studi dimostrano che la somministrazione di perampanel una volta al giorno, a dosi comprese tra 4 mg e 12 mg, è stata significativamente più efficace del placebo, come trattamento aggiuntivo in questa popolazione.

I dati derivati da studi controllati verso placebo dimostrano che un miglioramento del controllo delle crisi si osserva con la dose di perampanel da 4 mg una volta al giorno e questo beneficio aumenta con l'aumentare della dose a 8 mg/die. Nessun beneficio in termini di efficacia è stato osservato alla dose di 12 mg, rispetto alla dose di 8 mg, nella popolazione generale. Il beneficio alla dose di 12 mg è stato osservato in alcuni pazienti che tollerano la dose di 8 mg e quando la risposta clinica a tale dose risultava insufficiente. Una riduzione clinicamente significativa della frequenza delle crisi, rispetto al placebo, si è ottenuta già alla seconda settimana di somministrazione, quando i pazienti hanno raggiunto una dose giornaliera di 4 mg.

Dall'1,7 al 5,8% dei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici ha raggiunto la libertà da crisi epilettiche durante il periodo di mantenimento di tre mesi, rispetto allo 0%-1,0% nel gruppo placebo.

Studio di estensione in aperto

Il novantasette per cento dei pazienti che hanno completato gli studi randomizzati su pazienti con crisi parziali è stato arruolato nello studio di estensione in aperto (n=1186). I pazienti provenienti dallo

studio randomizzato sono stati passati al trattamento con perampanel nell'arco di 16 settimane, seguite da un periodo di mantenimento a lungo termine (≥ 1 anno). La dose giornaliera media è stata di 10,05 mg.

Crisi tonico-cloniche primarie generalizzate

L'efficacia di perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti di età pari o superiore a 12 anni, con epilessia generalizzata idiopatica che manifestano crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, è stata stabilita in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo (studio 332). I pazienti eleggibili in terapia con una dose stabile di 1-3 FAE che manifestavano almeno 3 crisi tonico-cloniche generalizzate primarie durante il periodo basale di 8 settimane sono stati randomizzati al trattamento con perampanel o placebo. La popolazione comprendeva 164 pazienti (perampanel n=82, placebo n=82). I pazienti sono stati titolati nell'arco di quattro settimane a una dose target di 8 mg/die o alla massima dose tollerata e trattati per ulteriori 13 settimane all'ultimo livello di dose raggiunto al termine del periodo di titolazione. Il periodo di trattamento totale è stato di 17 settimane. Il farmaco di studio è stato somministrato una volta al giorno.

La percentuale di responder al 50% tra i pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, durante il periodo di mantenimento, è stata significativamente più elevata nel gruppo perampanel (58,0%) rispetto al gruppo placebo (35,8%), $p = 0,0059$. La percentuale di responder al 50% è stata del 22,2% in associazione con medicinali antiepilettici induttori enzimatici e del 69,4% quando perampanel è stato somministrato in associazione a medicinali antiepilettici non induttori enzimatici. Il numero di soggetti del gruppo perampanel che assumevano medicinali antiepilettici induttori enzimatici era limitato (n = 9). La variazione percentuale mediana della frequenza di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in 28 giorni, durante i periodi di titolazione e mantenimento (combinati) rispetto alla pre-randomizzazione, è stata maggiore con perampanel (-76,5%) in confronto al placebo (-38,4%), $p < 0,0001$. Durante il periodo di mantenimento di 3 mesi, il 30,9% (25/81) dei pazienti trattati con perampanel negli studi clinici ha raggiunto la libertà da crisi tonico-cloniche generalizzate primarie, rispetto al 12,3% (10/81) nel gruppo placebo.

Altri sottotipi di crisi generalizzata idiopatica

La sicurezza e l'efficacia di perampanel in pazienti con crisi miocloniche non sono state stabilite. I dati disponibili sono insufficienti per trarre qualunque conclusione.

L'efficacia di perampanel nel trattamento delle crisi di assenza non è stata dimostrata.

Nello studio 332, su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie che presentavano anche crisi miocloniche concomitanti, la libertà da crisi è stata raggiunta nel 16,7% (4/24) del gruppo perampanel, rispetto al 13,0% (3/23) del gruppo placebo. In pazienti che presentavano crisi di assenza concomitanti, la libertà da crisi è stata raggiunta nel 22,2% (6/27) del gruppo perampanel, rispetto al 12,1% (4/33) del gruppo placebo. La libertà da tutte le crisi è stata raggiunta nel 23,5% (19/81) dei pazienti trattati con perampanel, rispetto al 4,9% (4/81) dei pazienti trattati con placebo.

Fase di estensione in aperto

Dei 140 soggetti che hanno completato lo studio 332, 114 (81,4%) sono entrati nella fase di estensione. I pazienti provenienti dallo studio randomizzato sono passati al trattamento con perampanel nell'arco di 6 settimane, seguite da un periodo di mantenimento a lungo termine (≥ 1 anno). Nella fase di estensione, il 73,7% dei soggetti assumeva una dose giornaliera modale di perampanel superiore a 4-8 mg/die, mentre il 16,7% assumeva una dose giornaliera modale superiore a 8-12 mg/die. Una riduzione della frequenza di crisi tonico-cloniche generalizzate primarie di almeno il 50% è stata osservata nel 65,9% dei soggetti dopo un anno di trattamento, durante la fase di estensione (rispetto alla frequenza delle crisi al basale, prima del trattamento con perampanel). Questi dati erano coerenti con quelli relativi alla variazione percentuale della frequenza delle crisi e hanno dimostrato che la percentuale di responder al 50% tra i pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie era generalmente stabile nel tempo tra la settimana 26 circa e la fine dell'anno 2. Risultati simili sono stati osservati quando tutte le crisi e le crisi di assenza rispetto alle crisi miocloniche sono state valutate nel corso del tempo.

Passaggio alla monoterapia

In uno studio retrospettivo della pratica clinica, 51 pazienti con epilessia trattati con perampanel come terapia aggiuntiva sono passati a perampanel in monoterapia. La maggior parte di questi pazienti presentava in anamnesi crisi parziali. Di questi, 14 pazienti (27%) sono ritornati alla terapia aggiuntiva nei mesi seguenti. Trentaquattro (34) pazienti sono stati seguiti per almeno 6 mesi e, di questi, 24 (71%) avevano proseguito la monoterapia con perampanel per almeno 6 mesi. Dieci (10) pazienti sono stati seguiti per almeno 18 mesi e, di questi, 3 (30%) sono rimasti in monoterapia con perampanel per almeno 18 mesi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Fycompa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per le epilessie resistenti al trattamento (sindromi epilettiche correlate alla localizzazione e correlate all'età) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso negli adolescenti).

I tre studi pivotal di Fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo, includevano 143 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni. I risultati in questi adolescenti sono stati simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

Lo studio 332 includeva 22 adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni. I risultati in questi adolescenti sono stati simili a quelli osservati nella popolazione adulta.

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 19 settimane, con una fase di estensione in aperto (Studio 235), per valutare gli effetti a breve termine sulla funzione cognitiva di Fycompa (intervallo di dose target da 8 a 12 mg una volta al giorno) come terapia aggiuntiva in 133 (Fycompa n = 85, placebo n = 48) pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e meno di 18 anni, con crisi epilettiche parziali non adeguatamente controllate. La funzione cognitiva è stata valutata mediante il t-score cognitivo globale del sistema CDR (Cognitive Drug Research), un punteggio composito derivato da 5 aree che verificano capacità di attenzione, continuità dell'attenzione, qualità della memoria episodica secondaria, qualità della memoria di lavoro e velocità di memoria. La variazione media (DS) dal basale alla fine del trattamento in doppio cieco (19 settimane) del t-score cognitivo globale del sistema CDR è stata pari a 1,1 (7,14) nel gruppo placebo e a (meno) -1,0 (8,86) nel gruppo perampanel, con differenza fra i gruppi di trattamento nella media dei minimi quadrati (IC al 95%) = (meno) -2,2 (-5,2, 0,8). Non vi è stata una differenza statisticamente significativa fra i gruppi di trattamento (p = 0,145). I t-score cognitivi globali del sistema CDR per placebo e perampanel al basale erano rispettivamente 41,2 (10,7) e 40,8 (13,0). Per i pazienti trattati con perampanel nell'estensione in aperto (n = 112), la variazione media (DS) dal basale alla fine del trattamento in aperto (52 settimane) del t-score cognitivo globale del sistema CDR è stata (meno) -1,0 (9,91). Non si tratta di un risultato statisticamente significativo (p = 0,96). Dopo un periodo fino a 52 settimane di trattamento con perampanel (n = 114), non si sono osservati effetti sulla crescita ossea. Nessun effetto è stato rilevato su peso, altezza e sviluppo sessuale dopo un periodo fino a 104 settimane di trattamento (n = 114).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica del perampanel è stata studiata in soggetti adulti sani (intervallo d'età da 18 a 79 anni), adulti e adolescenti con crisi epilettiche parziali e crisi epilettiche tonico-cloniche generalizzate primarie, adulti con morbo di Parkinson, adulti con neuropatia diabetica, adulti con sclerosi multipla e soggetti con insufficienza epatica.

Assorbimento

Perampanel viene prontamente assorbito dopo la somministrazione orale, senza evidenza di un marcato metabolismo di primo passaggio.

Perampanel sospensione orale è bioequivalente su base mg per mg a perampanel compresse, a digiuno. Quando una dose singola di 12 mg di entrambe le formulazioni è stata somministrata con un pasto ad alto contenuto di grassi, perampanel sospensione orale ha raggiunto un'AUC_{0-inf} equivalente e una C_{max} di circa il 23% inferiore, e un ritardo di 2 ore nel tempo al picco di esposizione (t_{max}), rispetto alla formulazione in compresse. Tuttavia, l'analisi di farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che, in condizioni simulate di esposizione allo *steady state*, la C_{max} e l'AUC di perampanel sospensione orale erano bioequivalenti alla formulazione in compresse, sia a digiuno sia a stomaco pieno.

In caso di somministrazione concomitante con un pasto ad alto contenuto di grassi, la C_{max} e l'AUC_{0-inf} di una dose singola di 12 mg di perampanel sospensione orale sono risultate inferiori rispettivamente di circa il 22% e il 13% in confronto alla somministrazione a digiuno.

Distribuzione

I dati derivati da studi *in vitro* indicano che perampanel si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche.

Studi *in vitro* dimostrano che perampanel non è un substrato né un inibitore significativo dei polipeptidi trasportatori di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, dei trasportatori di anioni organici (OAT) 1, 2, 3 e 4, dei trasportatori di cationi organici (OCT) 1, 2 e 3, e dei trasportatori di efflusso P-glicoproteina e della proteina di resistenza del cancro al seno (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Biotrasformazione

Perampanel viene ampiamente metabolizzato per ossidazione primaria e successiva glucuronidazione. Il metabolismo di perampanel è mediato principalmente dal CYP3A, sulla base dei risultati degli studi clinici in soggetti sani a cui è stato somministrato perampanel radiomarcato e con il supporto di studi *in vitro* con CYP umani ricombinanti e microsomi epatici umani.

Dopo la somministrazione di perampanel radiomarcato, nel plasma sono state osservate solo tracce di metaboliti del perampanel.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose di perampanel radiomarcato a 8 adulti sani o soggetti anziani, circa il 30% della radioattività recuperata è stato ritrovato nelle urine e il 70% nelle feci. Nelle urine e nelle feci la radioattività recuperata consisteva principalmente in una miscela di metaboliti ossidativi e coniugati. In un'analisi farmacocinetica di popolazione di dati combinati di 19 studi di Fase 1, il t_{1/2} medio di perampanel è stato di 105 ore. In caso di somministrazione concomitante con carbamazepina, un forte induttore del CYP3A, il t_{1/2} medio è stato di 25 ore.

Linearità/Non linearità

In soggetti sani, le concentrazioni plasmatiche del perampanel aumentavano in maniera direttamente proporzionale alle dosi somministrate nell'intervallo da 2 a 12 mg. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, su pazienti con crisi parziali trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, si è riscontrata una relazione lineare tra la dose e le concentrazioni plasmatiche di perampanel.

Popolazioni speciali

Insufficienza epatica

La farmacocinetica del perampanel, dopo una dose singola di 1 mg, è stata valutata in 12 soggetti con lieve e moderata insufficienza epatica (rispettivamente Child-Pugh A e B), rispetto a 12 soggetti sani,

demograficamente abbinati. La clearance media apparente del perampanel non legato nei soggetti con lieve insufficienza è stata di 188 ml/min vs. 338 ml/min nei soggetti sani abbinati; nei soggetti con moderata insufficienza è stata di 120 ml/min vs. 392 ml/min nei soggetti sani abbinati. Il $t_{1/2}$ è stato più lungo nei soggetti con lieve insufficienza (306 h vs. 125 h) e moderata insufficienza (295 h vs. 139 h) rispetto ai soggetti sani abbinati.

Insufficienza renale

La farmacocinetica del perampanel non è stata valutata formalmente nei pazienti con insufficienza renale. Perampanel è eliminato quasi esclusivamente per metabolismo, seguito da una rapida escrezione dei metaboliti; nel plasma si osservano solo tracce di metaboliti del perampanel. In un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti con crisi parziali e clearance della creatinina compresa tra 39 e 160 ml/min trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, la clearance del perampanel non è stata influenzata dalla clearance della creatinina. In un'analisi farmacocinetica di popolazione, comprendente pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in uno studio clinico controllato verso placebo, la clearance del perampanel non è stata influenzata dalla clearance della creatinina al basale.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con crisi parziali trattati con perampanel fino alla dose di 12 mg/die e su pazienti con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie trattati con perampanel fino alla dose di 8 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, la clearance del perampanel nelle donne (0,54 l/h) è stata inferiore del 18% rispetto agli uomini (0,66 l/h).

Anziani (da 65 anni di età in poi)

In un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con crisi parziali (intervallo di età da 12 a 74 anni) e con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (intervallo di età da 12 a 58 anni) e trattati con perampanel fino alla dose di 8 o 12 mg/die in studi clinici controllati verso placebo, non è stato riscontrato alcun effetto significativo dell'età sulla clearance di perampanel. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

In un'analisi farmacocinetica di popolazione che comprendeva pazienti adolescenti degli studi clinici di Fase 2 e 3, non vi sono state differenze apprezzabili tra questa popolazione e la popolazione complessiva.

Studi di interazione farmacologica

Valutazione in vitro delle interazioni farmacologiche

Inibizione degli enzimi metabolizzanti i farmaci

In microsomi epatici umani, perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$) ha avuto un debole effetto inibitorio su CYP2C8 e UGT1A9, tra i principali CYP e UGT epatici.

Induzione degli enzimi metabolizzanti i farmaci

Rispetto ai controlli positivi (comprendenti fenobarbital, rifampicina), è stato riscontrato che perampanel induce debolmente il CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) e il CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$), tra i principali CYP e UGT epatici in epatociti umani in coltura.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli simili a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Nello studio di fertilità nei ratti, sono stati osservati cicli estrali prolungati e irregolari alla massima dose tollerata (30 mg/kg) nelle femmine; tuttavia, queste alterazioni non hanno influito sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce. Non vi sono stati effetti sulla fertilità maschile.

L'escrezione nel latte materno è stata misurata nei ratti a 10 giorni post-partum. I livelli hanno registrato un picco a un'ora ed erano pari a 3,65 volte i livelli nel plasma.

In uno studio di tossicità dello sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, sono state osservate condizioni anomale di parto e allattamento a dosi tossiche per la madre, e si è avuto un aumento del numero di nati morti nella prole. Lo sviluppo comportamentale e riproduttivo della prole non è stato impattato, ma alcuni parametri dello sviluppo fisico hanno evidenziato un certo ritardo, probabilmente secondario agli effetti del perampanel sul SNC su base farmacologica. Il passaggio transplacentare è stato relativamente basso, con la rilevazione nel feto dello 0,09% o meno della dose somministrata.

I dati preclinici rivelano che perampanel non è genotossico e non ha potenziale cancerogeno. La somministrazione delle dosi massime tollerate a ratti e scimmie ha provocato segni clinici sul SNC su base farmacologica e una riduzione finale del peso corporeo. Non vi sono state alterazioni direttamente imputabili al perampanel nella patologia o nell'istopatologia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420) liquido (cristallizzante)
Cellulosa microcristallina (E460)
Carmellosa sodica (E466)
Polossamero 188
Simeticone emulsione 30%, contenente acqua depurata, olio di silicone, polisorbato 65, metilcellulosa, gel di silice, macrogol stearato, acido sorbico, acido benzoico e acido solforico
Acido citrico anidro (E330)
Sodio benzoato (E211)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Dopo la prima apertura: 90 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilentereftalato (PET) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino; ciascun flacone contiene 340 ml di sospensione in una confezione esterna di cartone.

Ogni confezione contiene un flacone, due siringhe per somministrazione orale graduate da 20 ml e un adattatore per flaconi a pressione (PIBA). Le siringhe per somministrazione orale sono graduate in incrementi da 0,5 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/776/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 23/07/2012
Data del rinnovo più recente: 6 aprile 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Eisai Manufacturing Ltd.
European Knowledge Centre
Mosquito Way
Hatfield, Herts AL10 9SN
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).