SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Perampanel Teva 2 mg
Perampanel Teva 4 mg
Perampanel Teva 6 mg
Perampanel Teva 8 mg
Perampanel Teva 10 mg
Perampanel Teva 12 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Perampanel Teva 2 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 2 mg tableta obsahuje 68,4 mg laktózy (bezvodej). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

Perampanel Teva 4 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 4 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 4 mg tableta obsahuje 136,8 mg laktózy (bezvodej).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Perampanel Teva 6 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 6 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 6 mg tableta obsahuje 134,9 mg laktózy (bezvodej). Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Perampanel Teva 8 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 8 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 8 mg tableta obsahuje 133,0 mg laktózy (bezvodej).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Perampanel 10 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 10 mg tableta obsahuje 131,1 mg laktózy (bezvodej).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

Perampanel Teva 12 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 12 mg perampanelu.

Pomocná látka so známym účinkom:
Každá 12 mg tableta obsahuje 129,2 mg laktózy (bezvodej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Perampanel Teva 2 mg filmom obalené tablety
Béžová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W2“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 7 mm.

Perampanel Teva 4 mg filmom obalené tablety
Ružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W4“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 8 mm.

Perampanel Teva 6 mg filmom obalené tablety
Ružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W6“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 8 mm.

Perampanel Teva 8 mg filmom obalené tablety
Fialová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W8“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 8 mm.

Perampanel Teva 10 mg filmom obalené tablety
Zelená, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W0“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 8 mm

Perampanel Teva 12 mg filmom obalené tablety
Svetlomodrá, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „TV“ na jednej strane a „W1“ na druhej strane tablety.
Rozmery: približne 8 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perampanel Teva je indikovaný na prídavnú liečbu:

- parciálnych záchvatov (*partial-onset seizures*, POS) so sekundárne generalizovanými záchvatmi alebo bez sekundárne generalizovaných záchvatov u pacientov vo veku od 4 rokov,
- primárne generalizovaných tonicko-klonických (*primary generalised tonic-clonic*, PGTC) záchvatov u pacientov vo veku od 7 rokov s idiopatickou generalizovanou epilepsiou (*idiopathic generalized epilepsy*, IGE).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Perampanel sa musí titrovať podľa individuálnej odpovede pacienta, aby sa optimalizovala rovnováha medzi účinnosťou a znášanlivosťou.
Lekár má predpísať najvhodnejšiu liekovú formu a silu podľa telesnej hmotnosti a dávky. K dispozícii je alternatívna lieková forma perampanelu vo forme perorálnej suspenzie.

Parciálne záchvaty
Preukázalo sa, že perampanel v dávkach 4 mg/deň až 12 mg/deň je účinnou liečbou parciálnych záchvatov.

V nasledujúcej tabuľke je zhrnuté odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku od 4 rokov. Podrobnejšie informácie sú uvedené pod tabuľkou.

	Dospelí/dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší)	Deti (vo veku 4 – 11 rokov); s telesnou hmotnosťou:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Odporúčaná úvodná dávka	2 mg/deň	2 mg/deň	1 mg/deň	1 mg/deň
Titrácia (v prírastkových krokoch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)
Odporúčaná udržiavacia dávka	4 – 8 mg/deň	4 – 8 mg/deň	4 – 6 mg/deň	2 – 4 mg/deň
Titrácia (v prírastkových krokoch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	0,5 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)
Odporúčaná maximálna dávka	12 mg/deň	12 mg/deň	8 mg/deň	6 mg/deň

Dospelí, dospievajúci vo veku ≥ 12 rokov
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 2 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 2 mg (buď týždenne alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je popísané nižšie) po udržiavaciu dávku 4 mg/deň až 8 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 8 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 2 mg/deň po dávku 12 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 4 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 2 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 2 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 4 mg/deň až 8 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 8 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 2 mg/deň po dávku 12 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 4 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou 20 kg až < 30 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 1 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 1 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 4 mg/deň až 6 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 6 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 1 mg/deň po dávku 8 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 4 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou < 20 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 1 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 1 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 2 mg/deň až 4 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 4 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 0,5 mg/deň po dávku 6 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty
Preukázalo sa, že perampanel v dávkach až do 8 mg/deň je účinný pri liečbe primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov.

V nasledujúcej tabuľke je zhrnuté odporúčané dávkovanie pre dospelých, dospievajúcich a deti vo veku od 7 rokov. Podrobnejšie informácie sú uvedené pod tabuľkou.

	Dospelí/dospievajúci (vo veku 12 rokov a starší)	Deti (vo veku 7 – 11 rokov); s telesnou hmotnosťou:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Odporúčaná úvodná dávka	2 mg/deň	2 mg/deň	1 mg/deň	1 mg/deň
Titrácia (v prírastkových krokoch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)
Odporúčaná udržiavacia dávka	Najviac 8 mg/deň	4 – 8 mg/deň	4 – 6 mg/deň	2 – 4 mg/deň

Titrácia (v prírastkových krokoch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	2 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	1 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)	0,5 mg/deň (nie častejšie ako v týždňových intervaloch)
Odporúčaná maximálna dávka	12 mg/deň	12 mg/deň	8 mg/deň	6 mg/deň

Dospelí, dospievajúci vo veku ≥ 12 rokov
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 2 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 2 mg (buď týždenne alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je popísané nižšie) po udržiavaciu dávku až do 8 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 8 mg/deň sa dávka môže zvýšiť až po dávku 12 mg/deň, čo môže byť účinné u niektorých pacientov (pozri časť 4.4). U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 7 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou ≥ 30 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 2 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 2 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 4 mg/deň až 8 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 8 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 2 mg/deň po dávku 12 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 7 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou 20 kg až < 30 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 1 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 1 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 4 mg/deň až 6 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 6 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 1 mg/deň po dávku 8 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Deti (vo veku od 7 do 11 rokov) s telesnou hmotnosťou < 20 kg
Liečba perampanelom sa má začať dávkou 1 mg/deň. Dávka sa môže zvýšiť na základe klinickej odpovede a znášanlivosti v prírastkoch o 1 mg (buď týždenne, alebo každé 2 týždne, s ohľadom na polčas, ako je opísané nižšie) po udržiavaciu dávku 2 mg/deň až 4 mg/deň. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti dávky 4 mg/deň sa dávka môže zvýšiť v prírastkoch o 0,5 mg/deň po dávku 6 mg/deň. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré neskracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v 2-týždňových intervaloch. U pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré skracujú polčas perampanelu (pozri časť 4.5), sa dávka nemá titrovať častejšie ako v týždňových intervaloch.

Ukončenie liečby
Odporúča sa ukončovať liečbu postupne, aby sa minimalizovalo potenciálne riziko *rebound* záchvatov. Vzhľadom na jeho dlhý polčas a následný pomalý pokles plazmatických koncentrácií sa však môže perampanel vysadiť náhle, ak je to nevyhnutné.

Vynechanie dávok
Jedna vynechaná dávka: Keďže perampanel má dlhý polčas, pacient má počkať a užiť ďalšiu dávku podľa plánu.

Pri vynechaní viac ako 1 dávky počas nepretržitého obdobia menej ako 5 polčasov (3 týždne pre pacientov, ktorí neužívajú antiepileptiká (AE) indukujúce metabolizmus perampanelu, 1 týždeň pre pacientov užívajúcich AE indukujúce metabolizmus perampanelu (pozri časť 4.5)) je potrebné zvážiť opätovné začatie liečby na úrovni poslednej dávky.

Ak pacient prerušil užívanie perampanelu na nepretržité obdobie dlhšie ako 5 polčasov, odporúča sa dodržiavanie odporúčanej úvodnej dávky uvedenej vyššie.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)
Klinické štúdie s perampanelom pri epilepsii nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a viac na určenie, či odpovedali odlišne než mladší pacienti. Analýza bezpečnostných informácií u 905 starších pacientov liečených perampanelom (v dvojito zaslepenej štúdii uskutočnenej pri neepileptických indikáciách) neodhalila žiadne rozdiely v bezpečnostnom profile súvisiace s vekom. V kombinácii s chýbajúcim rozdielom v expozícii perampanelu súvisiacim s vekom výsledky naznačujú, že úprava dávky u starších osôb sa nevyžaduje. Perampanel sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou, pričom je potrebné vziať do úvahy potenciál liekových interakcií u polypragmatických pacientov (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s ľahkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Použitie u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa neodporúča.

Porucha funkcie pečene
U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má dávka zvyšovať podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. U pacientov s ľahkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa môže dávkovanie začať dávkou 2 mg. U pacientov sa má titrovať dávka pomocou 2 mg dávok nie rýchlejšie ako každé 2 týždne na základe znášanlivosti a účinnosti.
Dávkovanie perampanelu u pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nemá prekročiť 8 mg.
Použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa neodporúča.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť perampanelu u detí vo veku do 4 rokov s indikáciou POS ani u detí vo veku do 7 rokov s indikáciou PGTC záchvatov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania
Perampanel Teva je na perorálne použitie.
Perampanel Teva sa má užívať ako jednorazová dávka pred spaním. Môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2). Tableta sa má prehltnúť celá a zapiť pohárom vody. Nemá sa hrýzť, drviť ani deliť. Tablety sa nedajú presne rozdeliť, pretože nemajú deliacu ryhu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Samovražedné myšlienky

Samovražedné myšlienky a správanie sa zaznamenali u pacientov liečených antiepileptikami pri niekoľkých indikáciách. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdií s antiepileptikami tiež preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre perampanel.
Preto sa majú u pacientov (detí, dospievajúcich a dospelých) sledovať prejavy samovražedných myšlienok a správania a má sa zvážiť vhodná liečba. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia prejavy samovražedných myšlienok alebo správania.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCAR)

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane reakcií na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), ktoré môžu byť život ohrozujúce alebo fatálne, boli hlásené (frekvencia nie je známa, pozri časť 4.8) v súvislosti s liečbou perampanelom.

Pri predpisovaní lieku je potrebné pacientov poučiť o prejavoch a príznakoch a starostlivo u nich sledovať výskyt kožných reakcií.

Príznaky DRESS zvyčajne zahŕňajú okrem iného horúčku, vyrážku spojenú s postihnutím iných orgánových systémov, lymfadenopatiu, abnormality funkčných pečeňových testov a eozinofíliu. Je dôležité uvedomiť si, že včasné prejavy precitlivenosti, ako sú horúčka alebo lymfadenopatia, môžu byť prítomné aj napriek tomu, že vyrážka nie je evidentná.

Typické, aj keď nie výhradné, symptómy SJS sú olupovanie kože (epidermálna nekróza/tvorba pľuzgierov) < 10 %, erytematózne postihnutie kože (súvislé), rýchla progresia, bolestivé atypické lézie v tvare terča a/alebo fialové makuly so širokou disemináciou alebo rozsiahly erytém (súvislý), bulózne/erozívne postihnutie viac ako dvoch oblastí sliznice.

Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, je potrebné perampanel okamžite vysadiť a zvážiť alternatívnu liečbu (ak je to vhodné).

Ak sa u pacienta užívajúceho perampanel rozvinie závažná reakcia ako SJS alebo DRESS, liečba perampanelom sa u tohto pacienta nesmie v žiadnom prípade znovu začať.

Absencie a myoklonické záchvaty

Absencie a myoklonické záchvaty sú dva bežné typy generalizovaných záchvatov, ktoré sa často vyskytujú u pacientov s IGE. O iných antiepileptikách (AE) je známe, že indukujú alebo zhoršujú tieto typy záchvatov. Počas liečby Perampanelom Teva sa majú pacienti s myoklonickými záchvatmi a absenciami sledovať.

Poruchy nervového systému

Perampanel môže spôsobiť závrat a ospalosť, a preto môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.7).

Hormonálne kontraceptíva

Pri dávkach perampanelu 12 mg/deň sa môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív obsahujúcich progestagény; v tomto prípade sa pri užívaní Perampanelu Teva odporúčajú ďalšie nehormonálne formy antikoncepcie (pozri časti 4.5 a 4.6).

Pády

Zdá sa, že existuje zvýšené riziko pádov, hlavne u starších pacientov; základná príčina nie je jasná.

Agresivita, psychotická porucha

Agresívne, nepriateľské a abnormálne správanie sa zaznamenalo u pacientov liečených perampanelom. U pacientov liečených perampanelom v klinických skúšaniach boli agresivita, hnev, podráždenosť a psychotická porucha hlásené častejšie pri vyšších dávkach. Väčšina hlásených prípadov boli buď mierne, alebo stredne závažné udalosti a pacienti sa zotavili buď spontánne, alebo po úprave dávky. U niektorých pacientov (< 1 % v klinických skúšaniach s perampanelom) sa však pozorovali myšlienky na ublíženie iným osobám, fyzické napadnutie alebo vyhrážanie. U pacientov sa hlásili homicidálne myšlienky. Pacienti a ošetrovatelia musia byť poučení, aby okamžite upozornili zdravotníckeho pracovníka, ak spozorujú významné zmeny nálady alebo správania. Ak sa tieto príznaky objavia, dávkovanie perampanelu sa má znížiť a ak sú príznaky závažné, je potrebné zvážiť vysadenie lieku (pozri časť 4.2).

Potenciál zneužívania

U pacientov so zneužívaním látok v anamnéze sa má postupovať s opatrnosťou a u pacienta sa majú sledovať príznaky zneužívania perampanelu.

Súbežné antiepileptiká indukujúce CYP3A

Miera odpovede po pridaní perampanelu vo fixných dávkach bola nižšia, keď pacienti dostávali súbežne antiepileptiká indukujúce enzým CYP3A (karbamazepín, fenytoín, oxkarbazepín), v porovnaní s mierou odpovede u pacienta, ktorý dostával súbežne antiepileptiká neindukujúce enzýmy. Odpoveď pacienta sa má sledovať pri prechode zo súbežne podávaného neindukujúceho antiepileptika na antiepileptikum indukujúce enzým a naopak. V závislosti od individuálnej klinickej odpovede a znášanlivosti sa môže dávka zvyšovať alebo znižovať o 2 mg (pozri časť 4.2).

Iné súbežne podávané lieky (okrem antiepileptík) indukujúce alebo inhibujúce cytochróm P450

U pacientov sa má starostlivo sledovať znášanlivosť a klinická odpoveď po pridaní alebo vysadení induktorov alebo inhibítorov cytochrómu P450, pretože plazmatické hladiny perampanelu sa môžu znížiť alebo zvýšiť; dávku perampanelu bude možno potrebné podľa toho upraviť.

Hepatotoxicita

Pri liečbe perampanelom v kombinácii s inými antiepileptikami boli hlásené prípady hepatotoxicity (najmä zvýšené hladiny pečeňových enzýmov). Ak sa zaznamená zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov, je potrebné zvážiť monitorovanie funkcie pečene.

Pomocné látky

Intolerancia laktózy
Perampanel Teva obsahuje laktózu, preto pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Perampanel sa nepovažuje za silného induktora ani inhibítora enzýmov cytochrómu P450 alebo UGT (pozri časť 5.2).

Hormonálne kontraceptíva

U zdravých žien užívajúcich 12 mg (nie však 4 ani 8 mg/deň) súbežne s kombinovaným perorálnym kontraceptívom počas 21 dní sa preukázalo, že perampanel znižuje expozíciu levonorgestrelu (priemerné hodnoty C_{max} a AUC sa znížili o 40 %). Perampanel v dávke 12 mg neovplyvňoval AUC etinylestradiolu, zatiaľ čo C_{max} sa znížilo o 18 %. Preto sa má u žien vyžadujúcich perampanel v dávke 12 mg/deň vziať do úvahy možnosť zníženej účinnosti hormonálnych kontraceptív obsahujúcich progestagén a má sa používať dodatočná spoľahlivá metóda antikoncepcie (vnútromaternicové teliesko (*Intra-Uterine Device*, IUD, prezervatív) (pozri časť 4.4).

Interakcie medzi Perampanelom Teva a inými antiepileptikami

V klinických štúdiách sa posudzovali potenciálne interakcie medzi perampanelom a inými antiepileptikami (AE). V populačnej farmakokinetickej (FK) analýze troch združených štúdií fázy 3 u dospievajúcich a dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi sa vyhodnocoval účinok perampanelu (v dávkach najviac 12 mg jedenkrát denne) na FK iných AE. V ďalšej populačnej FK analýze združených údajov z dvadsiatich štúdií fázy 1 u zdravých osôb s perampanelom v dávke najviac 36 mg, a jednej štúdie fázy 2 a šiestich štúdií fázy 3 u pediatrických, dospievajúcich a dospelých pacientov s parciálnymi záchvatmi alebo primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi s perampanelom v dávke najviac 16 mg jedenkrát denne, sa hodnotil účinok súbežne podávaných AE na klírens perampanelu. Vplyv týchto interakcií na priemernú koncentráciu v rovnovážnom stave je zhrnutý v nasledujúcej tabuľke.

Súbežne podávané AE	**Vplyv AE na koncentráciu perampanelu**	**Vplyv perampanelu na koncentráciu AE**
Karbamazepín	3-násobné zníženie	< 10% zníženie
Klobazam	Žiadny vplyv	< 10% zníženie
Klonazepam	Žiadny vplyv	Žiadny vplyv
Lamotrigín	Žiadny vplyv	< 10% zníženie
Levetiracetam	Žiadny vplyv	Žiadny vplyv
Oxkarbazepín	2-násobné zníženie	35% zvýšenie [1)]
Fenobarbital	20% zníženie	Žiadny vplyv
Fenytoín	2-násobné zníženie	Žiadny vplyv
Topiramát	20% zníženie	Žiadny vplyv
Kyselina valproová	Žiadny vplyv	< 10% zníženie
Zonisamid	Žiadny vplyv	Žiadny vplyv

1) Aktívny metabolit monohydroxykarbazepín sa nehodnotil.

Na základe výsledkov z populačnej farmakokinetickej analýzy pacientov s parciálnymi záchvatmi a pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi sa celkový klírens perampanelu zvýšil pri súbežnom podávaní s karbamazepínom (3-násobne), a s fenytoínom alebo oxkarbazepínom (2-násobne), ktoré sú známymi induktormi enzýmov metabolizmu (pozri časť 5.2). Tento vplyv sa má vziať do úvahy a riešiť po pridaní alebo vysadení týchto antiepileptík z liečebného režimu pacienta. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramát, zonisamid, klobazam, lamotrigín a kyselina valproová neovplyvňovali klinicky významným spôsobom klírens perampanelu.

V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s parciálnymi záchvatmi perampanel neovplyvňoval klinicky významným spôsobom klírens klonazepamu, levetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoínu, topiramátu, zonisamidu, karbamazepínu, klobazamu, lamotrigínu a kyseliny valproovej pri najvyššej hodnotenej dávke perampanelu (12 mg/deň).

Perampanel znižuje klírens oxkarbazepínu o 26 %. Oxkarbazepín sa rýchlo metabolizuje cytozolovým enzýmom reduktázou na aktívny metabolit, monohydroxykarbazepín. Vplyv perampanelu na koncentrácie monohydroxykarbazepínu nie je známy.

Perampanel sa dávkuje do dosiahnutia klinického účinku bez ohľadu na iné AE.

Vplyv perampanelu na substráty CYP3A

U zdravých osôb znížil perampanel (v dávke 6 mg jedenkrát denne počas 20 dní) AUC midazolamu o 13 %. Väčšie zníženie expozície midazolamu (alebo iných citlivých substrátov CYP3A) pri vyšších dávkach perampanelu nie je možné vylúčiť.

Vplyv induktorov cytochrómu P450 na farmakokinetiku perampanelu

Predpokladá sa, že silné induktory cytochrómu P450, ako je rifampicín a ľubovník (*Hypericum*), znižujú koncentrácie perampanelu a v ich prítomnosti nebolo možné vylúčiť potenciál vyšších plazmatických koncentrácií reaktívnych metabolitov. Preukázalo sa, že felbamát znižuje koncentrácie niektorých liekov a môže tiež znížiť koncentrácie perampanelu.

Vplyv inhibítorov cytochrómu P450 na farmakokinetiku perampanelu

U zdravých osôb zvýšil inhibítor CYP3A4 ketokonazol (400 mg jedenkrát denne počas 10 dní) AUC perampanelu o 20 % a predĺžil polčas perampanelu o 15 % (67,8 h oproti 58,4 h). Pri kombinácii perampanelu s inhibítorom CYP3A4 s dlhším polčasom ako má ketokonazol alebo keď sa inhibítor podáva počas dlhšie trvajúcej liečby, nie je možné vylúčiť väčší vplyv.

Levodopa
U zdravých osôb nemal perampanel (v dávke 4 mg jedenkrát denne počas 19 dní) žiadny vplyv na C_{max} ani AUC levodopy.

Alkohol

Účinky perampanelu na činnosti vyžadujúce bdelosť a ostražitosť, ako je schopnosť viesť vozidlá, boli aditívne alebo supraaditívne k účinkom samotného alkoholu, ako sa zistilo vo farmakodynamickej interakčnej štúdii u zdravých osôb. Opakované dávkovanie perampanelu 12 mg/deň zvýšilo úroveň hnevu, zmätenosti a depresie, ako to bolo hodnotené pomocou 5-bodovej hodnotiacej škály Profilu stavu nálady (pozri časť 5.1). Tieto účinky sa môžu pozorovať aj pri používaní Perampanelu Teva v kombinácii s inými látkami s tlmivým účinkom na centrálny nervový systém (CNS).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.
V populačnej farmakokinetickej analýze dospievajúcich pacientov vo veku ≥ 12 rokov a detí vo veku od 4 do 11 rokov neboli v porovnaní s populáciou dospelých pacientov žiadne výrazné rozdiely.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku a antikoncepcia u mužov a žien

Perampanel Teva sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Perampanel Teva môže znížiť účinnosť hormonálnych kontraceptív obsahujúcich progestagén. Preto sa odporúča použitie dodatočnej nehormonálnej formy antikoncepcie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita

Existuje iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití perampanelu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne teratogénne účinky u potkanov ani králikov, avšak u potkanov bola pozorovaná embryotoxicita pri dávkach toxických pre matku (pozri časť 5.3). Perampanel Teva sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Štúdie na laktujúcich potkanoch preukázali vylučovanie perampanelu a/alebo jeho metabolitov do mlieka (podrobnosti pozri v časti 5.3). Nie je známe, či sa perampanel vylučuje do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Perampanelom Teva, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V štúdiách fertility u potkanov sa u samíc pri podávaní vysokých dávok (30 mg/kg) pozoroval predĺžený a nepravidelný estrálny cyklus; tieto zmeny však neovplyvňovali fertilitu a včasný embryonálny vývoj. Nezistili sa žiadne účinky na fertilitu samcov (pozri časť 5.3). Vplyv perampanelu na fertilitu ľudí sa nestanovil.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Perampanel Teva má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
Perampanel môže spôsobiť závraty a ospalosť, a preto môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pacientom sa neodporúča viesť vozidlá, obsluhovať zložité stroje ani vykonávať iné potenciálne nebezpečné činnosti, kým nebude známe, či perampanel ovplyvňuje ich schopnosť vykonávať tieto úlohy (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Vo všetkých kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s parciálnymi záchvatmi užívalo 1 639 pacientov perampanel, z ktorých 1 147 bolo liečených 6 mesiacov a 703 dlhšie ako 12 mesiacov.

V kontrolovanej a nekontrolovanej klinickej štúdii u pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi užívalo 114 pacientov perampanel, z ktorých 68 bolo liečených 6 mesiacov a 36 dlhšie ako 12 mesiacov.

Nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby:
V kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 u pacientov s parciálnymi záchvatmi bola miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducej reakcie 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) a 13,7 % (35/255) u pacientov randomizovaných na užívanie perampanelu v odporúčaných dávkach 4 mg, 8 mg a 12 mg/deň, v uvedenom poradí, a 1,4 % (6/442) u pacientov randomizovaných na užívanie placeba. Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie (≥ 1 % v celkovej perampanelovej skupine a častejšie ako pri placebe) viedli k ukončeniu liečby, boli závrat a ospalosť.

V kontrolovanej klinickej štúdii fázy 3 u pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi bola miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducej reakcie 4,9 % (4/81) u pacientov randomizovaných na užívanie perampanelu v dávke 8 mg, a 1,2 % (1/82) u pacientov randomizovaných na užívanie placeba. Nežiaduca reakcia, ktorá najčastejšie (≥ 2 % v celkovej perampanelovej skupine a častejšie ako pri placebe) viedla k ukončeniu liečby, bola závrat.

Použitie po uvedení lieku na trh

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) vrátane reakcií na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS) boli hlásené v súvislosti s liečbou perampanelom (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke sú nežiaduce reakcie, ktoré boli identifikované na základe posúdenia kompletnej bezpečnostnej databázy klinických štúdií s perampanelom, zoradené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Na klasifikáciu nežiaducich reakcií bola použitá nasledujúca konvencia: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	**Veľmi časté**	**Časté**	**Menej časté**	**Neznáme**
Poruchy metabolizmu a výživy		Znížená chuť do jedla Zvýšená chuť do jedla		
Psychiatrické poruchy		Agresivita Hnev Úzkosť Stav zmätenosti	Samovražedné myšlienky Samovražedný pokus Halucinácie Psychotická porucha	

Poruchy nervového systému	Závrat Ospalosť	Ataxia Dyzartria Porucha rovnováhy Podráždenosť		
Poruchy oka		Diplopia Rozmazané videnie		
Poruchy ucha a labyrintu		Vertigo		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		Nauzea		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)* Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Bolesť chrbta		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Porucha chôdze Únava		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená telesná hmotnosť		
Poranenia, otravy a komplikácie pri zákroku		Pád		

* Pozri časť 4.4.

Pediatrická populácia

Na základe databázy klinických štúdií so 196 dospievajúcimi, ktorým sa podával perampanel v dvojito zaslepených štúdiách parciálnych záchvatov a primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov, bol bezpečnostný profil u dospievajúcich podobný profilu u dospelých, okrem agresivity, ktorá sa pozorovala častejšie u dospievajúcich ako u dospelých.

Na základe databázy klinických štúdií so 180 pediatrickými pacientmi, ktorým sa podával perampanel v multicentrickej otvorenej štúdii, bol celkový bezpečnostný profil u detí podobný profilu stanovenému v prípade dospievajúcich a dospelých, okrem ospalosti, podráždenosti, agresivity a agitácie, ktoré sa pozorovali častejšie v štúdii s pediatrickými pacientmi ako v štúdiách s dospievajúcimi a dospelými pacientmi.

Dostupné údaje u detí nenaznačujú žiadne klinicky významné účinky perampanelu na rastové a vývojové parametre vrátane telesnej hmotnosti, výšky, funkcie štítnej žľazy, hladiny inzulínu podobného rastového faktora 1 (*insulin-like growth factor-1*, IGF-1), kognície (hodnotenej podľa Aldenkampovho-Bakerovho plánu neuropsychologického hodnotenia [*Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*, ABNAS]), správania (hodnoteného podľa Childovho kontrolného zoznamu detského správania [*Child Behavior Checklist*, CBCL]) a zručnosti (hodnotenej podľa Lafayettovho kolíkového testu [*Lafayette Grooved Pegboard Test*, LGPT]). Dlhodobé účinky

[viac ako 1 rok] na učenie sa, inteligenciu, rast, funkciu endokrinného systému a pubertu u detí však zostávajú neznáme.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Po uvedení na trh sa vyskytli prípady úmyselného a náhodného predávkovania. Hlásené dávky perampanelu u pediatrických pacientov dosahovali približne 50 mg a u dospelých pacientov až 300 mg. Pozorované nežiaduce reakcie zahŕňali zmenený duševný stav, agitáciu, agresívne správanie, vracanie, kómu a zníženú úroveň vedomia. Pacienti sa zotavili bez následkov.

K dispozícii nie je žiadne špecifické antidotum k účinkom perampanelu.

Indikovaná je všeobecná podporná starostlivosť o pacienta vrátane monitorovania vitálnych znakov a sledovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na jeho dlhý polčas môžu účinky spôsobené perampanelom trvať dlhšie. Z dôvodu nízkeho renálneho klírensu nebudú mať pravdepodobne význam špeciálne zásahy ako forsírovaná diuréza, dialýza alebo hemoperfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX22

Mechanizmus účinku

Perampanel je prvý vo svojej triede, selektívny, nekompetitívny antagonista inotropného glutamátového receptora α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-izoxazolpropiónovej kyseliny (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*, AMPA) na postsynaptických neurónoch. Glutamát je primárny excitačný neurotransmiter v centrálnom nervovom systéme a podieľa sa na množstve neurologických porúch zapríčinených hyperexcitáciou neurónov. Aktivácia AMPA receptorov glutamátom je pravdepodobne zodpovedná za väčšinu rýchlo excitačnej synaptickej transmisie v mozgu. V *in vitro* štúdiách perampanel nesúťažil s AMPA vo väzbe na AMPA receptor, perampanel bol však vytesnený z väzby nekompetitívnymi antagonistami AMPA receptora, čo svedčí o tom, že perampanel je nekompetitívny antagonista AMPA receptora. *In vitro* perampanel inhiboval zvýšenie intracelulárneho vápnika indukované AMPA (nie však indukované NMDA). *In vivo* perampanel významne predlžoval latenciu záchvatov v modeli záchvatu indukovaného AMPA.

Presný mechanizmus, ktorým perampanel vykazuje svoje antiepileptické účinky u ľudí, je potrebné ešte úplne objasniť.

Farmakodynamické účinky

Farmakokineticko-farmakodynamická analýza (účinnosti) sa uskutočnila na základe združených údajov z 3 klinických skúšaní účinnosti pri parciálnych záchvatoch. Okrem toho sa uskutočnila farmakokineticko-farmakodynamická analýza (účinnosti) v jednej klinickej štúdii pri primárne

generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch. V obidvoch analýzach je expozícia perampanelu vo vzájomnom vzťahu so znížením frekvencie záchvatov.

Psychomotorická výkonnosť
Jednorazové a opakované dávky 8 mg a 12 mg zhoršovali psychomotorickú výkonnosť u zdravých dobrovoľníkov spôsobom závislým od dávky. Účinky perampanelu na zložité úlohy, ako je schopnosť viesť vozidlá, boli aditívne alebo supraaditívne k tlmivým účinkom alkoholu. Psychomotorická výkonnosť sa obnovila na pôvodnú úroveň v priebehu 2 týždňov od skončenia podávania perampanelu.

Kognitívna funkcia
V štúdii hodnotiacej účinky perampanelu na bdelosť a pamäť použitím štandardnej série hodnotení sa u zdravých dobrovoľníkov nezistili žiadne účinky perampanelu po jednorazových a opakovaných dávkach perampanelu až do 12 mg/deň.

V placebom kontrolovanej štúdii, vykonanej u dospievajúcich pacientov, neboli pri perampanele v porovnaní s placebom pozorované žiadne významné zmeny kognície, merané pomocou skóre celkovej kognície v systéme *Cognitive Drug Research* (CDR). V otvorenom predĺžení neboli po 52 týždňoch liečby perampanelom pozorované žiadne významné zmeny v celkovom skóre podľa CDR (pozri časť 5.1 Pediatrická populácia).

V otvorenej nekontrolovanej štúdii, vykonanej u pediatrických pacientov, sa po prídavnej liečbe perampanelom nepozorovali žiadne klinicky významné zmeny kognície v porovnaní s východiskovou hodnotou, merané pomocou ABNAS (pozri časť 5.1 Pediatrická populácia).

Bdelosť a nálada
Úroveň bdelosti (ostražitosti) sa znížila spôsobom závislým od dávky u zdravých osôb, ktoré dostávali perampanel v dávke od 4 do 12 mg/deň. Nálada sa zhoršila len po podaní dávky 12 mg/deň; zmeny nálady boli malé a odzrkadľovali celkové zníženie bdelosti. Opakované dávkovanie perampanelu 12 mg/deň tiež zvýšilo účinky alkoholu na ostražitosť a bdelosť a zvýšilo úroveň hnevu, zmätenosti a depresie, ako sa stanovilo pomocou 5-bodovej hodnotiacej škály profilu stavu nálady.

Elektrofyziológia srdca
Perampanel nepredlžoval QTc interval pri podávaní denných dávok až do 12 mg/deň a nevykazoval účinok závislý od dávky ani klinicky významný účinok na trvanie QRS.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Parciálne záchvaty
Účinnosť perampanelu pri parciálnych záchvatoch bola stanovená v troch 19-týždňových, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických klinických štúdiách s prídavnou liečbou u dospelých a dospievajúcich pacientov. Pacienti mali parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou alebo bez nej a neboli primerane kontrolovaní jedným až troma súbežne podávanými AE. Počas 6-týždňového východiskového obdobia bolo potrebné, aby pacienti mali viac ako päť záchvatov s obdobím bez záchvatov neprekračujúcim 25 dní. V týchto troch klinických štúdiách mali pacienti priemerné trvanie epilepsie približne 21,06 roka. 85,3 % až 89,1 % pacientov užívalo dva až tri súbežne podávané AE so súčasnou stimuláciou nervus vagus alebo bez nej.

Dve štúdie (štúdia 304 a 305) porovnávali dávky 8 a 12 mg perampanelu/deň s placebom a tretia štúdia (štúdia 306) porovnávala dávky 2, 4 a 8 mg perampanelu/deň s placebom. Vo všetkých troch klinických štúdiách po 6-týždňovej východiskovej fáze na stanovenie východiskovej frekvencie

záchvatov pred randomizáciou boli pacienti randomizovaní a titrovaní na randomizovanú dávku. Počas titračnej fázy vo všetkých troch klinických štúdiách sa liečba začala dávkou 2 mg/deň a bola zvyšovaná v týždňových prírastkoch po 2 mg/deň až po cieľovú dávku. Pacienti, u ktorých sa vyskytovali netolerovateľné nežiaduce príhody, mohli zostať na rovnakej dávke alebo ich dávka bola znížená na poslednú tolerovanú dávku. Vo všetkých troch klinických štúdiách po titračnej fáze nasledovala udržiavacia fáza, ktorá trvala 13 týždňov, počas ktorej boli pacienti udržiavaní na stabilnej dávke perampanelu.

Združené 50% miery odpovede boli pri placebe 19 %, pri 4 mg 29 %, pri 8 mg 35 % a pri 12 mg 35 %. Štatisticky významný vplyv na zníženie frekvencie záchvatov počas 28 dní (od východiskovej po liečebnú fázu) v porovnaní s placebovou skupinou sa pozoroval pri liečbe perampanelom v dávke 4 mg/deň (štúdia 306), 8 mg/deň (štúdie 304, 305 a 306) a 12 mg/deň (štúdie 304 a 305). 50% miera odpovede v kombinácii s antiepileptikami indukujúcimi enzým bola v skupine so 4 mg 23,0 %, v skupine s 8 mg 31,5 % a v skupine s 12 mg 30,0 % a keď sa podával perampanel v kombinácii s antiepileptikami neindukujúcimi enzým 33,3 %, 46,5 % a 50,0 %, v uvedenom poradí. Tieto štúdie preukazujú, že podávanie perampanelu raz denne v dávkach 4 mg až 12 mg vo forme prídavnej liečby v tejto populácii bolo významne účinnejšie ako placebo.

Údaje z placebom kontrolovaných štúdií dokazujú, že zlepšenie kontroly záchvatov sa pozorovalo pri dávkovaní perampanelu 4 mg raz denne a tento účinok sa zvýšil pri zvýšení dávky na 8 mg/deň. Pri dávke 12 mg v porovnaní s dávkou 8 mg sa v celkovej populácii nepozoroval žiadny prínos v účinnosti. Prínos sa pozoroval pri dávke 12 mg u niektorých pacientov, ktorí tolerujú dávku 8 mg a u ktorých je klinická odpoveď na túto dávku nedostatočná. Klinicky významné zníženie frekvencie záchvatov v porovnaní s placebom sa dosiahlo už po druhom týždni podávania, keď pacienti dosiahli dennú dávku 4 mg.

1,7 až 5,8 % pacientov užívajúcich perampanel v klinických štúdiách nemalo záchvat počas 3-mesačného udržiavacieho obdobia v porovnaní s 0 % – 1,0 % pacientov s placebom.

Otvorené predĺženie štúdie
Deväťdesiatsedem percent pacientov, ktorí dokončili randomizované klinické štúdie u pacientov s parciálnymi záchvatmi, bolo zaradených do otvoreného predĺženia štúdie (n = 1 186). Pacienti z randomizovanej klinickej štúdie boli prevedení na perampanel v priebehu 16 týždňov, po ktorých nasledovalo dlhodobé udržiavacie obdobie (≥ 1 rok). Priemerná denná dávka bola 10,05 mg.

Primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty
Perampanel ako prídavná liečba u pacientov vo veku 12 rokov a starších s idiopatickou generalizovanou epilepsiou s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi bol zavedený v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii (štúdia 332). Vhodní pacienti na stabilnej dávke 1 až 3 antiepileptík, u ktorých sa vyskytli aspoň 3 primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty počas 8 týždňov úvodného obdobia, boli randomizovaní buď na užívanie perampanelu alebo na užívanie placeba. Populácia zahŕňala 164 pacientov (perampanel N = 82, placebo N = 82). U pacientov sa po dobu štyroch týždňov titrovala dávka do cieľovej dávky 8 mg/deň alebo najvyššej tolerovanej dávky a ďalších 13 týždňov pokračovala liečba poslednou úrovňou dávky dosiahnutou na konci titračného obdobia. Celková doba liečby bola 17 týždňov. Študovaný liek sa podával raz denne.

50% miera odpovede pri primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch bola počas udržiavacieho obdobia signifikantne vyššia v skupine s perampanelom (58,0 %) ako v skupine s placebom (35,8 %), *P*=0,0059. 50% miera odpovede bola 22,2 % v kombinácii s antiepileptikami indukujúcimi enzým a 69,4 % pri podávaní perampanelu v kombinácii s antiepileptikami neindukujúcimi enzým. Počet pacientov v skupine s perampanelom užívajúcich antiepileptiká

indukujúce enzým bol malý (n = 9). Medián percentuálnej zmeny frekvencie pri primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch za 28 dní počas titrácie a udržiavacieho obdobia (kombinované) v porovnaní s obdobím pred randomizáciou bol vyšší pri perampanele (-76,5 %) ako pri placebe (-38,4 %), *P*<0,0001. V priebehu 3-mesačného udržiavacieho obdobia 30,9 % (25/81) pacientov užívajúcich perampanel v klinických štúdiách nemalo primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty v porovnaní s 12,3 % (10/81) užívajúcich placebo.

Ostatné podtypy idiopatických generalizovaných záchvatov
Účinnosť a bezpečnosť perampanelu u pacientov s myoklonickými záchvatmi nebola stanovená. Dostupné údaje sú nedostatočné na dosiahnutie akýchkoľvek záverov. Účinnosť perampanelu v liečbe absencií nebola preukázaná.
V štúdii 332 u pacientov s PGTC záchvatmi, ktorí tiež mali súbežné myoklonické záchvaty, stav bez záchvatov bol dosiahnutý u 16,7 % (4/24) užívajúcich perampanel v porovnaní s 13,0 % (3/23) užívajúcich placebo. U pacientov so sprievodnými absenciami bol stav bez záchvatov dosiahnutý u 22,2 % (6/27) užívajúcich perampanel v porovnaní s 12,1 % (4/33) užívajúcich placebo. Stav bez všetkých záchvatov bol u 23,5 % (19/81) pacientov užívajúcich perampanel v porovnaní so 4,9 % (4/81) pacientov užívajúcich placebo.

Otvorená predĺžená fáza
Zo 140 pacientov, ktorí dokončili štúdiu 332, 114 pacientov (81,4 %) vstúpilo do predĺženej fázy. Pacienti z randomizovanej klinickej štúdie boli prevedení na perampanel počas 6 týždňov s následným dlhodobým udržiavacím obdobím (≥ 1 rok). V predĺženej fáze malo 73,7 % (84/114) pacientov modálnu dennú dávku perampanelu väčšiu ako 4 až 8 mg/deň a 16,7 % (19/114) malo modálnu dennú dávku väčšiu ako 8 až 12 mg/deň. Pokles vo frekvencii primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatov aspoň o 50 % sa pozoroval u 65,9 % (29/44) pacientov po roku liečby počas predĺženej fázy (v porovnaní s východiskovou frekvenciou záchvatov pred liečbou perampanelom). Tieto údaje boli zhodné s tými pre percentuálnu zmenu frekvencie záchvatov a preukázali, že 50% miera odpovede pri primárne generalizovaných tonicko-klonických záchvatoch bola všeobecne stabilná v čase od 26.týždňa do konca 2. roku. Podobné výsledky sa pozorovali, keď boli v priebehu času zhodnotené všetky záchvaty a absencie vs. myoklonické záchvaty.

Konverzia na monoterapiu
V retrospektívnej štúdii klinickej praxe bolo 51 pacientov s epilepsiou, ktorí dostávali perampanel ako prídavnú liečbu a boli prevedení na monoterapiu perampanelom. Väčšina týchto pacientov mala v anamnéze parciálne záchvaty. Z toho 14 pacientov (27 %) sa v nasledujúcich mesiacoch vrátilo k prídavnej liečbe. Tridsaťštyri (34) pacientov bolo sledovaných najmenej 6 mesiacov a z nich 24 pacientov (71 %) zostalo na monoterapii perampanelom najmenej 6 mesiacov. Desať (10) pacientov bolo sledovaných najmenej 18 mesiacov a z nich 3 pacienti (30 %) zostali na monoterapii perampanelom najmenej 18 mesiacov.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim perampanel v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri epilepsii odolnej voči liečbe (epileptické syndrómy závislé od lokalizácie a veku) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tri pivotné, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy 3 zahŕňali 143 dospievajúcich vo vekovom rozmedzí 12 až 18 rokov. Výsledky u týchto dospievajúcich boli podobné ako výsledky pozorované u dospelej populácie.

Štúdia 332 zahŕňala 22 dospievajúcich vo vekovom rozmedzí 12 až 18 rokov. Výsledky u týchto dospievajúcich boli podobné ako výsledky pozorované u dospelej populácie.

19-týždňová, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s predĺženou otvorenou fázou (štúdia 235) bola vykonaná za účelom posúdenia krátkodobých účinkov perampanelu ako prídavnej liečby na kogníciu (cieľová dávka 8 až 12 mg jedenkrát denne) u 133 (perampanel n=85, placebo n=48) dospievajúcich pacientov vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s nedostatočne kontrolovanými parciálnymi záchvatmi. Kognitívna funkcia sa hodnotila pomocou t-skóre celkovej kognície v systéme *Cognitive Drug Research* (CDR), čo je súhrnné skóre odvodené testovaním 5 domén: sila pozornosti, kontinuita pozornosti, kvalita epizodickej sekundárne pamäte, kvalita pracovnej pamäte a rýchlosť pamäte. Priemerná zmena (SD) t-skóre celkovej kognície podľa CDR od začiatku do konca dvojito zaslepenej liečby (19 týždňov) bola 1,1 (7,14) v skupine s placebom a (mínus) –1,0 (8,86) v skupine s perampanelom, s rozdielom medzi liečenými skupinami v priemeroch stanovených metódou najmenších štvorcov (95% IS) = (mínus) -2,2 (-5,2; 0,8). Medzi liečebnými skupinami nebol žiadny štatisticky významný rozdiel (p = 0,145). Počiatočné T-skóre celkovej kognície podľa CDR bolo 41,2 (10,7) u pacientov s placebom a 40,8 (13,0) u pacientov s perampanelom. U pacientov s perampanelom v predĺženej otvorenej fáze štúdie (n = 112) bola priemerná zmena (SD) od počiatočnej hodnoty do ukončenia otvorenej liečby (52 týždňov) v t-skóre celkovej kognície podľa CDR (mínus) - 1,0 (9,91). Toto nebolo štatisticky významné (p = 0,96). Po až 52 týždňoch liečby perampanelom (n = 114) sa nepozoroval žiadny vplyv na rast kostí. Po až 104 týždňoch liečby (n = 114) sa nepozorovali žiadne účinky na telesnú hmotnosť, výšku a sexuálny vývoj.

Vykonala sa otvorená nekontrolovaná štúdia (štúdia 311) na vyhodnotenie vzťahu expozície a účinnosti perampanelu ako prídavnej liečby u 180 pediatrických pacientov (vo veku 4 až 11 rokov) s nedostatočne kontrolovanými parciálnymi záchvatmi alebo primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi. Pacientom sa dávka titrovala počas 11 týždňov na cieľovú dávku 8 mg/deň alebo maximálnu tolerovanú dávku (nepresahujúcu 12 mg/deň) v prípade pacientov, ktorí súbežne neužívali antiepileptiká indukujúce CYP3A (karbamazepín, oxkarbazepín, eslikarbazepín a fenytoín), alebo 12 mg/deň alebo maximálnu tolerovanú dávku (nepresahujúcu 16 mg/deň) v prípade pacientov, ktorí súbežne užívali niektoré antiepileptikum indukujúce CYP3A. Dávka perampanelu dosiahnutá na konci titrácie sa udržiavala 12 týždňov (spolu 23 týždňov expozície na konci základnej štúdie). Pacienti, ktorí vstúpili do predĺženej fázy, sa liečili ďalších 29 týždňov (v takomto prípade bola celková dĺžka expozície 52 týždňov).

U pacientov s parciálnymi záchvatmi (n = 148 pacientov) bol medián zmeny frekvencie záchvatov za 28 dní, najmenej 50% miera odpovede a podiel pacientov bez záchvatov po 23 týždňoch liečby perampanelom -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) a 11,5 % (n = 17/148), v uvedenom poradí, pre všetky parciálne záchvaty. Účinky liečby na medián zníženia frekvencie záchvatov (40. – 52. týždeň: n = 108 pacientov, -69,4 %), 50% mieru odpovede (40. – 52. týždeň: 62,0 %, n = 67/108) a podiel pacientov bez záchvatov (40. – 52. týždeň: 13,0 %, n = 14/108) po 52 týždňoch liečby perampanelom pretrvávali.

V podskupine pacientov s parciálnymi záchvatmi so sekundárne generalizovanými záchvatmi (n = 54 pacientov) boli príslušné hodnoty -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) a 18,5 % (n = 10/54), v uvedenom poradí, pre sekundárne generalizované tonicko-klonické záchvaty. Účinky liečby na medián zníženia frekvencie záchvatov (40. – 52. týždeň: n = 41 pacientov, -73,8 %), 50% mieru odpovede (40. – 52. týždeň: 80,5 %, n = 33/41) a podiel pacientov bez záchvatov (40. – 52. týždeň: 24,4 %, n = 10/41) po 52 týždňoch liečby perampanelom pretrvávali.

U pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (n = 22 pacientov, s 19 pacientmi vo veku 7 až < 12 rokov a 3 pacientmi vo veku 4 až < 7 rokov) bol medián zmeny frekvencie záchvatov za 28 dní, najmenej 50% miera odpovede a podiel pacientov bez záchvatov -69,2

%, 63,6 % (n = 14/22) a 54,5 % (n = 12/22), v uvedenom poradí. Účinky liečby na medián zníženia frekvencie záchvatov (40. – 52. týždeň: n = 13 pacientov, -100,0 %), 50% mieru odpovede (40. – 52. týždeň: 61,5 %, n = 8/13) a podiel pacientov bez záchvatov (40. – 52. týždeň: 38,5 %, n = 5/13) po 52 týždňoch liečby perampanelom pretrvávali. Tieto výsledky sa majú posudzovať opatrne, pretože počet pacientov je veľmi nízky.

Podobné výsledky sa získali v podskupine pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi pri idiopatickej generalizovanej epilepsii (IGE) (n = 19 pacientov, so 17 pacientmi vo veku 7 až < 12 rokov a 2 pacientmi vo veku 4 až < 7 rokov; príslušné hodnoty boli -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) a 52,6 % (n = 10/19), v uvedenom poradí. Účinky liečby na medián zníženia frekvencie záchvatov (40. – 52. týždeň: n = 11 pacientov, -100,0 %), 50% mieru odpovede (40. – 52. týždeň: 54,5 %, n = 6/11) a podiel pacientov bez záchvatov (40. – 52. týždeň: 36,4 %, n = 4/11) po 52 týždňoch liečby perampanelom pretrvávali. Tieto výsledky sa majú posudzovať opatrne, pretože počet pacientov je veľmi nízky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika perampanelu sa skúmala u zdravých dospelých osôb (vo veku 18 až 79 rokov), u dospelých, dospievajúcich a pediatrických pacientov s parciálnymi záchvatmi a primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi, u dospelých s Parkinsonovou chorobou, u dospelých s diabetickou neuropatiou, u dospelých so sklerózou multiplex a u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Absorpcia

Perampanel sa ľahko absorbuje po perorálnom podaní bez dôkazu o zjavnom metabolizme prvého prechodu pečeňou (*first-pass* metabolizmus). Spoločné podávanie tabliet perampanelu s jedlom s vysokým obsahom tuku nemá vplyv na maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) alebo na celkovú expozíciu perampanelu (AUC_{0-inf}). Hodnota T_{max} bola oneskorená približne o 1 hodinu v porovnaní s podaním nalačno.

Distribúcia

Údaje z *in vitro* štúdií naznačujú, že približne 95 % perampanelu sa viaže na plazmatické proteíny.

In vitro štúdie preukázali, že perampanel nie je substrátom ani významným inhibítorom organických aniónových transportných polypeptidov (*Organic Anion Transporting Polypeptides*, OATP) 1B1 a 1B3, organických aniónových transportérov (*Organic Anion Transporters*, OAT) 1, 2, 3 a 4, organických katiónových transportérov (*Organic Cation Transporters*, OCT) 1, 2 a 3 a efluxných transportérov P-glykoproteínu a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Biotransformácia

Perampanel sa v značnej miere metabolizuje primárnou oxidáciou a postupnou glukuronidáciou. Metabolizmus perampanelu je sprostredkovaný primárne CYP3A na základe výsledkov klinickej štúdie u zdravých osôb, ktorým bol podaný rádioaktívne označený perampanel a *in vitro* štúdií, v ktorých sa použili rekombinantné ľudské CYP a ľudské pečeňové mikrozómy.

Po podaní rádioaktívne označeného perampanelu sa v plazme pozorovali len stopové množstvá metabolitov perampanelu.

Eliminácia

Po podaní dávky rádioaktívne označeného perampanelu buď 8 zdravým dospelým, alebo starším osobám sa približne 30 % vylúčenej rádioaktivity zistilo v moči a 70 % v stolici. V moči a v stolici vylúčená rádioaktivita pozostávala predovšetkým zo zmesi oxidatívnych a konjugovaných metabolitov. V populačnej farmakokinetickej analýze združených údajov z 19 štúdií fázy 1 bol priemerný $t_{1/2}$ perampanelu 105 hodín. Pri podávaní v kombinácii so silným induktorom CYP3A4 karbamazepínom bol priemerný $t_{1/2}$ perampanelu 25 hodín.

Linearita/nelinearita

V populačnej FK analýze súhrnných údajov z dvadsiatich štúdií fázy 1 u zdravých osôb užívajúcich 0,2 až 36 mg perampanelu, buď v jednej, alebo vo viacerých dávkach, jednej štúdie fázy 2 a piatich štúdií fázy 3 u pacientov s parciálnymi záchvatmi užívajúcich perampanel v dávke 2 až 16 mg/deň a dvoch štúdií fázy 3 u pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi užívajúcich perampanel v dávke 2 až 14 mg/deň sa zistila lineárna závislosť medzi dávkou a plazmatickou koncentráciou perampanelu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene
Farmakokinetika perampanelu po jednorazovej dávke 1 mg bola hodnotená u 12 pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A alebo B) v porovnaní s 12 zdravými demograficky zodpovedajúcimi osobami. Priemerný zdanlivý klírens neviazaného perampanelu u pacientov s ľahkou poruchou bol 188 ml/min oproti 338 ml/min u zodpovedajúcich kontrolných osôb a u pacientov so stredne ťažkou poruchou bol 120 ml/min oproti 392 ml/min u zodpovedajúcich kontrolných osôb. Hodnota $t_{1/2}$ bola dlhšia u pacientov s ľahkou poruchou (306 h oproti 125 h) a u pacientov so stredne ťažkou poruchou (295 h oproti 139 h) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami.

Porucha funkcie obličiek
Farmakokinetika perampanelu sa oficiálne nehodnotila u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Perampanel je eliminovaný takmer výlučne metabolizmom, po ktorom nasleduje rýchle vylučovanie metabolitov; v plazme sa pozorovali len stopové množstvá metabolitov perampanelu. V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s parciálnymi záchvatmi s klírensom kreatinínu v rozmedzí od 39 do 160 ml/min a užívajúcich perampanel v dávke až do 12 mg/deň v placebom kontrolovaných klinických štúdiách nebol klírens perampanelu ovplyvnený klírensom kreatinínu. V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi užívajúcich perampanel v dávke až do 8 mg/deň v placebom kontrolovanej klinickej štúdii nebol klírens perampanelu ovplyvnený hodnotou klírensu kreatinínu nameraného na začiatku štúdie.

Pohlavie
V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s parciálnymi záchvatmi užívajúcich perampanel v dávke až do 12 mg/deň a pacientov s primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi užívajúcich perampanel v dávke až do 8 mg/deň v placebom kontrolovaných klinických štúdiách bol klírens perampanelu u žien (0,54 l/h) o 18 % nižší ako u mužov (0,66 l/h).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)
V populačnej farmakokinetickej analýze pacientov s parciálnymi záchvatmi (vekové rozmedzie 12 až 74 rokov) a primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi (vekové rozmedzie 12 až 58 rokov) a užívajúcich perampanel v dávke až do 8 alebo 12 mg/deň v placebom kontrolovaných

klinických štúdiách sa nezistil žiadny významný vplyv veku na klírens perampanelu. Úprava dávkovania u starších pacientov nie je potrebná (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia
V populačnej farmakokinetickej analýze súhrnných údajov od detí vo veku 4 až 11 rokov, dospievajúcich pacientov vo veku ≥ 12 rokov a dospelých sa so zvyšovaním telesnej hmotnosti zvyšoval klírens perampanelu. Preto je u detí vo veku 4 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou < 30 kg potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Liekové interakčné štúdie

In vitro hodnotenie liekových interakcií

Inhibícia enzýmu metabolizujúceho liečivo
V ľudských pečeňových mikrozómoch mal perampanel (30 µmol/l) z hlavných hepatálnych enzýmov CYP a UGT slabý inhibičný účinok na CYP2C8 a UGT1A9.

Indukcia enzýmu metabolizujúceho liečivo
Zistilo sa, že perampanel v porovnaní s pozitívnymi kontrolami (vrátane fenobarbitalu, rifampicínu) slabo indukuje CYP2B6 (30 µmol/l) a CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) z hlavných hepatálnych CYP a UGT enzýmov v kultivovaných ľudských hepatocytoch.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

V štúdii fertility u potkanov sa pozoroval predĺžený a nepravidelný estrálny cyklus pri maximálnej tolerovanej dávke (30 mg/kg) u samíc; tieto zmeny však neovplyvňovali fertilitu a včasný embryonálny vývoj. Nezistili sa žiadne účinky na fertilitu samcov.

Vylučovanie do materského mlieka sa meralo u potkanov 10 dní po pôrode. Hladiny dosiahli maximum za jednu hodinu a boli 3,65-násobkom hladín v plazme.

V toxikologickej štúdii prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov sa pozorovali abnormality pri pôrode a dojčení pri dávkach toxických pre matku a počet narodených mŕtvych plodov sa u potomkov zvýšil. Behaviorálny a reprodukčný vývoj potomstva nebol ovplyvnený, niektoré parametre fyzického vývoja však preukázali malé oneskorenie, ktoré je pravdepodobne sekundárne k CNS účinkom perampanelu vychádzajúcich z farmakológie. Prechod placentou bol relatívne nízky; 0,09 % alebo menej podanej dávky sa zistilo v plode.

Neklinické údaje preukázali, že perampanel nie je genotoxický a nemá karcinogénny potenciál. Podávanie maximálnych tolerovaných dávok u potkanov a opíc malo za následok farmakologické klinické prejavy v CNS a zníženú terminálnu telesnú hmotnosť. Nezistili sa žiadne zmeny, ktoré možno pripísať priamo perampanelu v klinickej patológii alebo histopatológii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro
monohydrát laktózy

mikrokryštalická celulóza
povidón K30
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza
krospovidón (typ A)
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva

Perampanel Teva 2 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Teva 4 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Teva 6 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Teva 8 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
hliníkový lak indigokarmínu (E 132)
červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Teva 10 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
hliníkový lak indigokarmínu (E 132)
žltý oxid železitý (E 172)

Perampanel Teva 12 mg filmom obalené tablety
polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 4000
mastenec
hliníkový lak indigokarmínu (E 132)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Perampanel Teva 2 mg
OPA/ALU/PVC – hliníkové blistre obsahujúce 7, 28, 30 filmom obalených tabliet alebo blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 7x1, 10x1, 28x1, 30x1, 98x1 filmom obalená tableta.

Perampanel Teva 4 mg
OPA/ALU/PVC – hliníkové blistre obsahujúce 28, 30 filmom obalených tabliet alebo blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 7x1, 28x1, 30x1, 98x1 filmom obalená tableta.

Perampanel Teva 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg
OPA/ALU/PVC – hliníkové blistre obsahujúce 28, 30 filmom obalených tabliet alebo blistre s jednotlivými dávkami obsahujúce 28x1, 30x1, 98x1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA GmbH,
Graf-Arco-Straße 3,
89079 Ulm,
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Perampanel Teva 2 mg: 21/0110/26-S
Perampanel Teva 4 mg: 21/0111/26-S
Perampanel Teva 6 mg: 21/0112/26-S
Perampanel Teva 8 mg: 21/0113/26-S
Perampanel Teva 10 mg: 21/0114/26-S
Perampanel Teva 12 mg: 21/0115/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026