

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fypalan 2 mg filmomhulde tabletten
Fypalan 4 mg filmomhulde tabletten
Fypalan 6 mg filmomhulde tabletten
Fypalan 8 mg filmomhulde tabletten
Fypalan 10 mg filmomhulde tabletten
Fypalan 12 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Fypalan 2 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 177,1 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Fypalan 4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 175,2 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Fypalan 6 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 6 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 173,3 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Fypalan 8 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 171,4 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Fypalan 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 169,5 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Fypalan 12 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 12 mg perampanel.

Hulpstof met bekend effect: elke tablet bevat 167,6 mg lactose (als monohydraat).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Fypalan 2 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Fypalan 4 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Fypalan 6 mg filmomhulde tabletten

Oranje, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Fypalan 8 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Fypalan 10 mg filmomhulde tabletten

Groene, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

Fypalan 12 mg filmomhulde tabletten

Grijze tot paarse, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten, met een diameter van $9,1 \pm 0,2$ mm en een dikte van $3,8 \text{ mm} \pm 0,3 \text{ mm}$.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Fypalan is geïndiceerd als adjuvante therapie bij de behandeling van:

- focale aanvallen met of zonder secundair gegeneraliseerde aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 4 jaar;
- primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische (PGTC-) aanvallen bij patiënten vanaf de leeftijd van 7 jaar met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om de balans tussen werkzaamheid en verdraagbaarheid te optimaliseren, moet perampanel worden getitreerd op basis van de individuele respons van de patiënt.

Perampanel dient eenmaal daags bij het naar bed gaan te worden ingenomen.

De arts dient de meest geschikte formulering en sterkte voor te schrijven op basis van het gewicht en de dosis. Er zijn alternatieve formuleringen van perampanel beschikbaar, waaronder orale suspensie.

Partiële aanvallen

Van perampanel in doses van 4 mg/dag tot 12 mg/dag is aangetoond dat het een effectieve behandeling is bij partiële aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de

leeftijd van 4 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	wassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (4 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	4 - 8 mg/dag	4 - 8 mg/dag	4 - 6 mg/dag	2 - 4 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

Volwassenen, adolescenten in de leeftijd van ≥ 12 jaar

Behandeling met perampanel dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag, kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg

Behandeling met perampanel dient te worden geïnitieerd met een dosis van 2 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 2 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag, kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 20 kg en < 30 kg

Behandeling met perampanel dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag. De dosis kan worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 6 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag, kan de dosis in stappen van 1 mg/dag worden verhoogd tot 8 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Kinderen (4 - 11 jaar) met een gewicht van < 20 kg

Behandeling met perampanel dient te worden geïnitieerd met een dosis van 1 mg/dag. De dosis kan

worden verhoogd op basis van klinische respons en verdraagbaarheid in stappen van 1 mg (wekelijks of eenmaal per twee weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag tot 4 mg/dag. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag, kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag worden verhoogd tot 6 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen

Het is aangetoond dat perampanel bij een dosis van maximaal 8 mg/dag effectief is bij gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen.

De volgende tabel bevat de aanbevolen dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de leeftijd van 7 jaar. Onder de tabel wordt meer informatie gegeven.

	Volwassene/adolescent (vanaf 12 jaar)	Kinderen (7 - 11 jaar); met een gewicht van:		
		≥ 30 kg	20 - < 30 kg	< 20 kg
Aanbevolen startdosis	2 mg/dag	2 mg/dag	1 mg/dag	1 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen onderhoudsdosis	Maximaal 8 mg/dag	4 - 8 mg/dag	4 - 6 mg/dag	2 - 4 mg/dag
Titratie (oplopende stappen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	2 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	1 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)	0,5 mg/dag (niet vaker dan wekelijkse intervallen)
Aanbevolen maximale dosis	12 mg/dag	12 mg/dag	8 mg/dag	6 mg/dag

Volwassenen, adolescenten in de leeftijd van ≥ 12 jaar

Behandeling met perampanel dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd), tot een onderhoudsdosis van maximaal 8 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag mag de dosis verder worden verhoogd tot 12 mg/dag, wat bij sommige patiënten effectief kan zijn (zie rubriek 4.4). Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 2 weken. Bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5), mag titratie niet vaker plaatsvinden dan met intervallen van 1 week.

Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 30 kg

Behandeling met perampanel dient te worden gestart met een dosis van 2 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 2 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 8 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 8 mg/dag kan de dosis in stappen van 2 mg/dag worden verhoogd tot 12 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van ≥ 20 kg en < 30 kg

Behandeling met perampanel dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 4 mg/dag tot 6 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 6 mg/dag kan de dosis in stappen van 1 mg/dag worden verhoogd tot 8 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Kinderen (7 - 11 jaar) met een gewicht van < 20 kg

Behandeling met perampanel dient te worden gestart met een dosis van 1 mg/dag. De dosis mag op basis van de klinische respons en de verdraagbaarheid met stappen van 1 mg worden verhoogd (wekelijks of eenmaal per 2 weken, volgens de hieronder beschreven overwegingen met betrekking tot de halfwaardetijd) tot een onderhoudsdosis van 2 mg/dag tot 4 mg/dag. Afhankelijk van de individuele klinische respons en verdraagbaarheid bij een dosis van 4 mg/dag kan de dosis in stappen van 0,5 mg/dag worden verhoogd tot 6 mg/dag. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel niet verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 2 weken te worden getitreerd. Patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die de halfwaardetijd van perampanel verkorten (zie rubriek 4.5) dienen niet vaker dan met tussenpozen van 1 week te worden getitreerd.

Behandeling stoppen

Men wordt geadviseerd geleidelijk te stoppen om de mogelijke kans op rebound-aanvallen tot een minimum te beperken. In verband met zijn lange halfwaardetijd en daaruitvolgende trage daling van plasmaconcentraties, kan echter abrupt worden gestopt met perampanel wanneer dat absoluut nodig is.

Gemiste doses

Eén gemiste dosis: daar perampanel een lange halfwaardetijd heeft, dient de patiënt te wachten en zijn/haar volgende dosis volgens plan in te nemen.

Wanneer er meer dan één dosis is gemist, gedurende een doorlopende periode van minder dan 5 halfwaardetijden (3 weken voor patiënten die geen perampanelmetabolisatie-inducerende anti-epileptica (AED's) innemen, 1 week voor patiënten die perampanelmetabolisatie-inducerende AED's innemen (zie rubriek 4.5)), dient men te overwegen de behandeling opnieuw te starten vanaf het laatste dosisniveau.

Wanneer een patiënt gedurende een doorlopende periode van meer dan 5 halfwaardetijden is gestopt met perampanel, wordt geadviseerd dat men de hierboven gegeven aanbevelingen voor de initiële dosering volgt.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Klinische onderzoeken van perampanel bij epilepsie omvatten niet voldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. Analyse van veiligheidsinformatie bij 905 met perampanel behandelde oudere patiënten (in dubbelblinde onderzoeken die werden uitgevoerd bij niet-epilepsie-indicaties) heeft geen leeftijdgerelateerde verschillen in het veiligheidsprofiel aangetoond. In combinatie met het ontbreken van leeftijdgerelateerd verschil in blootstelling aan perampanel, geven de resultaten aan dat dosisaanpassing bij ouderen niet nodig is. Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van perampanel en dient rekening gehouden te worden met de mogelijkheid van geneesmiddelinteractie bij patiënten die meerdere geneesmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis. Gebruik bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die hemodialyse ondergaan, wordt afgeraden.

Leverfunctiestoornis

Dosisverhogingen bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis dienen te worden gebaseerd op klinische respons en verdraagbaarheid. Voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis kan de dosering worden geïnitieerd op 2 mg. Patiënten dienen niet sneller dan om de 2 weken op basis van verdraagbaarheid en werkzaamheid te worden opgetitreerd met doses van 2 mg.

De perampanel-dosering voor patiënten met een lichte of matige functiestoornis dient de 8 mg niet te overschrijden.

Gebruik bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis wordt afgeraden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van perampanel zijn nog niet vastgesteld bij kinderen jonger dan 4 jaar met de indicatie van partiële aanvallen en bij kinderen jonger dan 7 jaar met de indicatie van primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen.

Wijze van toediening

Fypalan is bestemd voor oraal gebruik. Het dient als enkele orale dosis voor het naar bed gaan te worden ingenomen. Het kan al dan niet met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De tablet dient heel te worden doorgeslikt met een glas water. Hij mag niet gekauwd, fijngemaakt of gehalveerd worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcidale ideatie

Suïcidale ideatie en gedrag zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met anti-epileptica voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde trials met anti-epileptica heeft ook een klein verhoogd risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico voor perampanel niet uit.

Daarom dienen patiënten (kinderen, adolescenten en volwassenen) te worden gemonitord op verschijnselen van suïcidale ideatie en gedrag en dient men de juiste behandeling te overwegen. Bij het optreden van verschijnselen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag dient men patiënten (en zorgverleners van patiënten) te adviseren medisch advies te vragen.

Ernstige ongewenste huidreacties

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), die levensbedreigend kunnen zijn of fatale gevolgen kunnen hebben, zijn gemeld (frequentie niet bekend; zie rubriek 4.8) bij behandeling met perampanel.

De patiënt dient op het moment van voorschrijven te worden geïnformeerd over de klachten en verschijnselen en dient nauwlettend te worden gemonitord op huidreacties.

Bij de symptomen van DRESS horen meestal, doch niet uitsluitend koorts, rash met betrokkenheid van andere orgaanstelsels, lymfadenopathie, abnormale leverfunctietests en eosinofilie. Het is belangrijk op te merken dat vroege tekenen van overgevoeligheid, zoals koorts of lymfadenopathie, aanwezig kunnen zijn terwijl rash niet manifest is.

Typische symptomen van SJS omvatten, maar zijn niet beperkt tot: loslating van de huid (epidermale necrolyse/blaren) < 10%, erytheem (confluerend), snelle progressie, pijnlijke en atypische schietschijfachtige laesies en/of breed verspreide paars-rode maculae of groot erytheem (confluerend),

bulleuze/erosieve verschijnselen in meer dan 2 slijmvliezen.

Indien zich klachten en verschijnselen voordoen die wijzen op deze reacties, dient het gebruik van perampanel onmiddellijk te worden gestaakt en dient een behandelingsalternatief te worden overwogen (afhankelijk van de noodzaak).

Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS of DRESS tijdens het gebruik van perampanel, mag de behandeling met perampanel bij deze patiënt nooit opnieuw worden gestart.

Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen

Afwezigheidsaanvallen en myoklonische aanvallen zijn twee typen gegeneraliseerde aanvallen die vaak voorkomen bij patiënten met IGE. Van andere anti-epileptica is bekend dat zij deze typen aanvallen veroorzaken of verergeren. Patiënten die lijden aan myoklonische aanvallen en afwezigheidsaanvallen, moeten worden gemonitord zolang zij Fypalan gebruiken.

Zenuwstelselaandoeningen

Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken en kan daarom de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden (zie rubriek 4.7).

Hormonale anticonceptiva

In doses van 12 mg/dag kan perampanel de werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva verminderen; in dit geval worden aanvullende niet-hormonale vormen van anticonceptie aanbevolen bij het gebruik van Fypalan (zie rubriek 4.5).

Vallen

Er schijnt een verhoogd risico op vallen te bestaan, met name bij ouderen; de onderliggende oorzaak is niet duidelijk.

Agressie, psychotische stoornis

Bij patiënten die behandeling met perampanel ontvangen, is agressief, vijandig en abnormaal gedrag gerapporteerd. Bij met perampanel behandelde patiënten in klinische trials werden bij hogere doses agressie, woede, prikkelbaarheid en psychotische stoornis vaker gerapporteerd. De meeste van de gerapporteerde incidenten waren licht of matig en de patiënten herstelden hetzij spontaan of met dosisaanpassing. Bij sommige patiënten (< 1% in klinische trials met perampanel) werden echter gedachten aan het veroorzaken van letsel bij anderen, fysiek aanvallen of dreigend gedrag opgemerkt. Er zijn moordgedachten gemeld bij patiënten. Men dient patiënten en zorgverleners te adviseren onmiddellijk een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te waarschuwen wanneer significante veranderingen in stemming of gedragspatronen worden waargenomen. Bij het optreden van dergelijke symptomen dient de dosering van perampanel te worden verlaagd en moet worden overwogen de behandeling te stoppen indien de symptomen ernstig zijn (zie rubriek 4.2).

Mogelijkheid van misbruik

Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met een voorgeschiedenis van misbruik van middelen en de patiënt dient te worden gemonitord voor symptomen van misbruik van perampanel.

Gelijktijdige CYP3A-inducerende anti-epileptica

Responspercentages na toevoeging van perampanel in vaste doses waren lager wanneer patiënten gelijktijdig CYP3A-enzyminducerende anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne, oxcarbazepine) ontvingen in vergelijking met responspercentages bij patiënten die gelijktijdig niet-enzyminducerende anti-epileptica ontvingen. De respons van patiënten dient te worden gemonitord wanneer zij overschakelen van gelijktijdige niet-inducerende anti-epileptica op enzyminducerende geneesmiddelen

en *vice versa*. Afhankelijk van individuele klinische respons en verdraagbaarheid, kan de dosis met 2 mg per keer worden verhoogd of verlaagd (zie rubriek 4.2).

Andere gelijktijdige (niet-anti-epileptica) cytochroom P450-inducerende of -remmende geneesmiddelen

Patiënten dienen nauwlettend te worden gemonitord op verdraagbaarheid en klinische respons bij het toevoegen of verwijderen van cytochroom P450-inductoren of -remmers, daar plasmaspiegels van perampanel kunnen worden verlaagd of verhoogd; de dosis van perampanel moet mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

Hepatotoxiciteit

Er zijn gevallen van hepatotoxiciteit (met name een verhoogd aantal leverenzymen) gemeld bij gebruik van perampanel in combinatie met andere anti-epileptica. Bewaking van de leverfunctie moet worden overwogen als een verhoogd aantal leverenzymen wordt waargenomen.

Hulpstoffen

Lactose

Fypalan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Perampanel wordt niet gezien als een sterke inductor of remmer van cytochroom P450- of UGT-enzymen (zie rubriek 5.2).

Hormonale anticonceptiva

Bij gezonde vrouwen die gedurende 21 dagen 12 mg (maar niet 4 of 8 mg/dag) gelijktijdig met een oraal combinatie-anticonceptivum ontvingen, bleek perampanel de blootstelling aan levonorgestrel te verminderen (gemiddelde C_{max} - en AUC-waarden werden elk verlaagd met 40%). De AUC van ethinylestradiol werd niet beïnvloed door perampanel 12 mg terwijl de C_{max} met 18% werd verlaagd. Daarom dient de mogelijkheid van verminderde werkzaamheid van progestageenbevattende hormonale anticonceptiva te worden overwogen voor vrouwen die perampanel 12 mg/dag nodig hebben en dient een aanvullende, betrouwbare methode (spiraaltje (IUD), condoom) te worden gebruikt (zie rubriek 4.4).

Interacties tussen perampanel en andere anti-epileptica

Mogelijke interacties tussen perampanel en andere anti-epileptica (AE's) werden beoordeeld in klinische onderzoeken. In een farmacokinetische populatieanalyse van drie gepoolde fase 3-onderzoeken bij adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen, werd de invloed van perampanel (maximaal 12 mg, eenmaal daags) op de farmacokinetiek van andere anti-epileptica beoordeeld. In een andere farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken waarin gezonde proefpersonen waren opgenomen die maximaal 36 mg perampanel kregen, en één fase 2- en zes fase 3-onderzoeken bij pediatrische, adolescente en volwassen patiënten met partiële aanvallen of primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen die eenmaal per dag maximaal 16 mg perampanel kregen, werd de invloed van een gelijktijdig gebruik van anti-epileptica op de perampanelklaring beoordeeld. De effecten van deze interacties op de gemiddelde *steady-state* concentratie wordt samengevat in de volgende tabel.

Gelijktijdig toegediend AE	Invloed van AE op perampanel-concentratie	Invloed van perampanel op AE-concentratie
Carbamazepine	3-voudige verlaging	< 10% verlaging

Clobazam	Geen invloed	< 10% verlaging
Clonazepam	Geen invloed	Geen invloed
Lamotrigine	Geen invloed	< 10% verlaging
Levetiracetam	Geen invloed	Geen invloed
Oxcarbazepine	2-voudige verlaging	35% verhoging ¹⁾
Fenobarbital	20% verlaging	Geen invloed
Fenytoïne	2-voudige verlaging	Geen invloed
Topiramaat	20% verlaging	Geen invloed
Valproïnezuur	Geen invloed	< 10% verlaging
Zonisamide	Geen invloed	Geen invloed

1) Actieve metaboliet monohydroxycarbazepine werd niet beoordeeld.

Op basis van de resultaten van de farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen en patiënten met primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen werd de totale klaring van perampanel verhoogd bij gelijktijdige toediening met carbamazepine (3-voudig) en fenytoïne of oxcarbazepine (2-voudig), die bekende inductoren van metabolisatie-enzymen zijn (zie rubriek 5.2). Met dit effect dient rekening te worden gehouden en het dient te worden behandeld door toevoeging van of stoppen met deze anti-epileptica bij het behandelingsregime van een patiënt. Clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramaat, zonisamide, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur hadden geen klinisch relevante invloed op de klaring van perampanel.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen was perampanel niet op een klinisch relevante wijze van invloed op de klaring van clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenytoïne, topiramaat, zonisamide, carbamazepine, clobazam, lamotrigine en valproïnezuur, in de hoogste geëvalueerde dosis perampanel (12 mg/dag).

Perampanel bleek de klaring van oxcarbazepine met 26% te verlagen. Oxcarbazepine wordt snel gemetaboliseerd door middel van het cytosolische reductase-enzym tot de werkzame metaboliet, monohydroxycarbazepine. Het effect van perampanel op de concentraties monohydroxycarbazepine is niet bekend.

Perampanel wordt gedoseerd tot klinisch effect, ongeacht andere AE's.

Effect van perampanel op CYP3A-substraten Bij gezonde proefpersonen verlaagde perampanel (6 mg eenmaal daags gedurende 20 dagen) de AUC van midazolam met 13%. Een sterkere vermindering van blootstelling aan midazolam (of andere gevoelige CYP3A-substraten) bij hogere doses perampanel kan niet worden uitgesloten.

Effect van cytochroom P450-inductoren op de farmacokinetiek van perampanel

Van sterke inductoren van cytochroom P450, zoals rifampicine en hypericum, wordt verwacht dat zij de perampanelconcentraties verlagen en de kans op hogere plasmaconcentraties van reactieve metabolieten in de aanwezigheid ervan is niet uitgesloten. Van felbamaat is aangetoond dat het de concentraties van bepaalde geneesmiddelen verlaagt en mogelijk ook perampanelconcentraties verlaagt.

Effect van cytochroom P450-remmers op de farmacokinetiek van perampanel

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen) de AUC van perampanel met 20% en verlengde de halfwaardetijd van perampanel met 15% (67,8 u vs 58,4 u). Sterkere effecten kunnen niet worden uitgesloten wanneer perampanel wordt gecombineerd met een CYP3A-remmer met een langere halfwaardetijd dan ketoconazol of wanneer de remmer gedurende een langere behandelingsduur wordt gegeven.

Levodopa

Bij gezonde proefpersonen had perampanel (4 mg eenmaal daags gedurende 19 dagen) geen invloed op de C_{max} of AUC van levodopa.

Alcohol

De effecten van perampanel op taken waarbij men alert en oplettend moet zijn, zoals rijvaardigheid, waren additief of supra-additief aan de effecten van alcohol zelf, zoals werd ontdekt in een farmacodynamisch interactie-onderzoek bij gezonde proefpersonen. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals beoordeeld met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal (zie rubriek 5.1). Deze effecten zijn mogelijk ook te zien wanneer perampanel wordt gebruikt in combinatie met andere depressiva voor het centrale zenuwstelsel (CZS).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij een farmacokinetische populatieanalyse van adolescente patiënten in de leeftijd van ≥ 12 jaar en kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar waren er geen merkbare verschillen vergeleken met de volwassen populatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden en anticonceptie bij mannen en vrouwen

Fypalan wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen, tenzij dit duidelijk nodig is. Perampanel kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva met progestageen verminderen. Daarom wordt een extra niet-hormonale vorm van anticonceptie aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van perampanel bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op teratogene effecten bij ratten of konijnen, maar embryotoxiciteit werd waargenomen bij ratten bij maternale toxische doses (zie rubriek 5.3). Fypalan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Uit onderzoeken bij zogende ratten blijkt dat perampanel en/of de metabolieten ervan in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Het is niet bekend of perampanel in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Fypalan moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij hoge doses (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscycli waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er waren geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3). Het effect van perampanel op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fypalan heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Perampanel kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken, en kan daarom invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten worden geadviseerd geen voertuigen te besturen, geen complexe machines te bedienen en zich niet bezig te houden met andere

mogelijk gevaarlijke activiteiten tot bekend is of perampanel van invloed is op hun vermogen deze taken uit te voeren (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In alle gecontroleerde en niet-gecontroleerde trials bij patiënten met partiële aanvallen hebben 1.639 patiënten perampanel ontvangen, van wie 1.147 gedurende 6 maanden en 703 langer dan 12 maanden werden behandeld.

In het gecontroleerde en niet-gecontroleerde onderzoek waarin patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen werden opgenomen, kregen 114 patiënten perampanel, van wie 68 gedurende 6 maanden en 36 langer dan 12 maanden behandeld werden.

Bijwerkingen die hebben geleid tot stoppen:

In de gecontroleerde fase 3 klinische trials bij patiënten met partiële aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) en 13,7% (35/255) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel in de aanbevolen doses van respectievelijk 4 mg, 8 mg en 12 mg/dag en 1,4% (6/422) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerkingen die het vaakst leidden tot stoppen ($\geq 1\%$ in de hele perampanel-groep en meer dan placebo) waren duizeligheid en somnolentie.

In de gecontroleerde fase 3 klinische trial bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen was het percentage van stoppen als gevolg van een bijwerking 4,9% (4/81) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van perampanel 8 mg, en 1,2% (1/82) bij patiënten die werden gerandomiseerd naar het ontvangen van placebo. De bijwerking die het vaakst leidde tot stoppen ($\geq 2\%$ in de perampanel-groep en meer dan placebo) was duizeligheid.

Gebruik na het op de markt brengen

Ernstige ongewenste huidreacties, waaronder geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), zijn gemeld bij behandeling met perampanel (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In de onderstaande tabel worden bijwerkingen, die werden geïdentificeerd op basis van beoordeling van de volledige veiligheidsdatabase van de klinische perampanel-onderzoeken, vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust Toegenomen eetlust		
Psychische stoornissen		Agressie Angst Verwarde toestand	Suïcidale ideatie Suïcidepoging Hallucinaties Psychotische stoornis	
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Somnolentie	Ataxie Dysartrie Evenwichtsstoornis Prikkelbaarheid		

Oogaandoeningen		Diplopie Wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo		
Maagdarmselselaandoeningen		Misselijkheid		
Huid- en onderhuidaandoeningen				Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)* Syndroom van Stevens-Johnson (SJS)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn		
Algemene aandoeningen		Gangstoornis Vermoeidheid		
Onderzoeken		Gewichtstoename		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Vallen		

* Zie rubriek 4.4

Pediatrische patiënten

Op basis van de klinische-trialdatabase van 196 adolescenten die in dubbelblinde studies aan perampanel waren blootgesteld voor partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, was het globale veiligheidsprofiel van adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen, behalve voor agressie, wat vaker bij adolescenten dan bij volwassenen werd waargenomen.

Op basis van de klinische-trialdatabase van 180 pediatrische patiënten die in een multicenter, open-label studie aan perampanel waren blootgesteld, was het globale veiligheidsprofiel van kinderen vergelijkbaar met het vastgestelde veiligheidsprofiel van adolescenten en volwassenen, behalve wat betreft somnolentie, prikkelbaarheid, agressie en agitatie, die vaker werden waargenomen bij de pediatrische studie dan bij studies bij adolescenten en volwassenen.

De beschikbare gegevens van kinderen gaven geen klinisch significante effecten aan van perampanel op de groei- en ontwikkelingsparameters, waaronder lichaamsgewicht, lengte, schildklierfunctie, IGF-1 (insulineachtige groeifactor 1), cognitie (zoals beoordeeld aan de hand van het Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule [ABNAS]), gedrag (zoals beoordeeld aan de hand van de Child Behavior Checklist [CBCL]) en behendigheid (zoals beoordeeld met de Lafayette Grooved Pegboard Test [LGPT]). De effecten op de lange termijn (meer dan 1 jaar) op het leervermogen, de intelligentie, de groei, de endocriene functie en de puberteit van kinderen zijn tot op heden onbekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn na het op de markt brengen van het geneesmiddel gevallen van opzettelijke en accidentele overdosering met perampanel gemeld bij pediatrische patiënten met doses tot 36 mg en bij volwassen patiënten met doses tot 300 mg. Enkele waargenomen bijwerkingen waren veranderde mentale status, agitatie, agressief gedrag, coma en een verminderd bewustzijnsniveau. De patiënten herstelden zonder

sequelae.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor de effecten van perampanel.

Algemene ondersteunende zorg voor de patiënt is geïndiceerd inclusief monitoren van vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Met het oog op de lange halfwaardetijd zouden de effecten veroorzaakt door perampanel langdurig kunnen zijn. In verband met de lage nierklaring hebben speciale interventies zoals geforceerde diurese, dialyse of hemoperfusie waarschijnlijk geen zin.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX22

Werkingsmechanisme

Perampanel is een eerste-in-zijn-klasse selectieve, niet-competitieve antagonist van de ionotropische α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazoolpropionzuur (AMPA)-glutamaatreceptor op postsynaptische neuronen. Glutamaat is de primaire excitatoire neurotransmitter in het centrale zenuwstelsel en is betrokken bij een aantal neurologische stoornissen die worden veroorzaakt door neuronale overexcitatie. Van activering van AMPA-receptoren door glutamaat wordt gedacht dat het verantwoordelijk is voor het grootste deel van de snelle excitatoire synaptische transmissie in de hersenen. In *in-vitro*-studies concurreerde perampanel niet met AMPA voor het binden aan de AMPA-receptor, maar werd perampanelbinding verdrongen door niet-competitieve AMPA-receptorantagonisten, hetgeen erop wijst dat perampanel een niet-competitieve AMPA-receptorantagonist is. *In vitro* remde perampanel door AMPA geïnduceerde (maar niet door NMDA geïnduceerde) verhoging van intracellulair calcium. *In vivo* verlengde perampanel de tijd tussen de aanvallen in een door AMPA geïnduceerd aanvalmodel significant.

Het exacte mechanisme waardoor perampanel zijn anti-epileptisch effecten bij mensen uitoefent, dient nog volledig te worden opgehelderd.

Farmacodynamische effecten

Er is een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd op basis van de gepoolde gegevens uit de 3 werkzaamheidsstudies voor partiële aanvallen. Daarnaast is er een farmacokinetische-farmacodynamische (werkzaamheids-) analyse uitgevoerd in één werkzaamheidsstudie voor primaire generaliseerde tonisch-klonische aanvallen. In beide analyses is de blootstelling aan perampanel gecorreleerd met vermindering van de aanvalsfrequentie.

Psychomotorische prestatie

Enkele en meerdere doses van 8 mg en 12 mg verstoorde de psychomotorische prestatie bij gezonde vrijwilligers op dosisgerelateerde wijze. De effecten van perampanel op complexe taken zoals de rijvaardigheid waren additief of supra-additief aan de schadelijke effecten van alcohol. De psychomotorische prestatie keerde binnen 2 weken na het stoppen met de perampanel-dosering terug naar basislijn.

Cognitieve functie

Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers voor het bepalen van de effecten van perampanel op alertheid en geheugen met behulp van een standaard reeks beoordelingen, werden geen effecten van perampanel gevonden na enkele en meerdere doses perampanel tot maximaal 12 mg/dag. In een placebogecontroleerd onderzoek dat is uitgevoerd bij adolescentie patiënten werden voor perampanel ten opzichte van placebo geen significante veranderingen waargenomen in cognitie, gemeten met de algemene cognitiescore van het *Cognitive Drug Research* (CDR)-systeem. In de *open-label* extensiefase werden na behandeling met perampanel gedurende 52 weken geen significante

veranderingen waargenomen in de algemene score van het CDR-systeem (zie rubriek 5.1 Pediatrische patiënten).

In een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek dat werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten, werden na de adjuvante therapie met perampanel geen klinisch belangrijke veranderingen waargenomen in cognitie ten opzichte van de uitgangswaarde die aan de hand van ABNAS was gemeten (zie rubriek 5.1 Pediatrische populatie).

Alertheid en stemming

Alertheidsniveaus (prikkelbaarheid) namen bij gezonde proefpersonen die werden gedoseerd met perampanel van 4 tot 12 mg/dag op dosisgerelateerde wijze af. Stemming verslechterde alleen na dosering van 12 mg/dag; de stemmingswisselingen waren klein en gaven een algemene vermindering van alertheid weer. Meerdere doses perampanel 12 mg/dag versterkten ook de effecten van alcohol op waakzaamheid en alertheid en verhoogden de niveaus van boosheid, verwardheid en depressie zoals bepaald met behulp van de 'Profile of Mood State' 5-punts beoordelingsschaal.

Hartelektrofysiologie

Perampanel verlengde niet het QTc-interval bij toediening in dagelijkse doses tot maximaal 12 mg/dag en had geen dosisgerelateerd of klinisch belangrijk effect op de duur van QRS.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Partiële aanvallen

De werkzaamheid van perampanel bij partiële aanvallen werd vastgesteld in drie 19 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter trials met adjunctieve behandeling bij volwassen en adolescente patiënten. Patiënten hadden partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie en werden niet adequaat onder controle gehouden met één tot drie gelijktijdige AE's. Tijdens een 6 weken durende basislijnperiode moesten patiënten meer dan vijf aanvallen hebben zonder aanvalsvrije periode van meer dan 25 dagen. In deze drie trials hadden patiënten een gemiddelde epilepsieduur van ongeveer 21,06 jaar. Tussen 85,3% en 89,1% van de patiënten nam twee tot drie gelijktijdige AE's met of zonder gelijktijdige vagale-zenuwstimulatie.

Tijdens twee onderzoeken (onderzoek 304 en 305) werden doses perampanel 8 en 12 mg/dag vergeleken met placebo en in het derde onderzoek (onderzoek 306) werden doses perampanel 2, 4 en 8 mg/dag vergeleken met placebo. In alle drie de trials werden patiënten, na een 6 weken durende basislijnfase om de basislijn-aanvalsfrequentie vast te stellen voorafgaand aan randomisatie, gerandomiseerd en getitreerd naar de gerandomiseerde dosis. Tijdens de titratiefase in alle drie de trials, werd de behandeling geïnitieerd op 2 mg/dag en in wekelijkse stappen van 2 mg/dag verhoogd tot de targetdosis. Patiënten die onaanvaardbare bijwerkingen ondervonden, konden op dezelfde dosis blijven of hun dosis laten verlagen naar de vorige getolereerde dosis. In alle drie de trials werd de titratiefase gevolgd door een onderhoudsfase die 13 weken duurde, gedurende welke tijd patiënten op een stabiele dosis perampanel moesten blijven.

De gepoolde 50%-responderpercentages waren placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% en 12 mg 35%. Een statistisch significant effect op de vermindering in de 28 dagen-aanvalsfrequentie (basislijn tot behandelingsfase) in vergelijking met de placebogroep werd waargenomen bij behandeling met perampanel in doses van 4 mg/dag (Onderzoek 306), 8 mg/dag (Onderzoeken 304, 305 en 306) en 12 mg/dag (Onderzoeken 304 en 305). De 50% responderpercentages in de 4 mg-, 8 mg- en 12 mg-groepen waren respectievelijk 23,0%, 31,5%, en 30,0% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en waren 33,3%, 46,5% en 50,0% wanneer perampanel werd gegeven in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica. Deze onderzoeken tonen aan dat eenmaaldaagse toediening van perampanel in doses van 4 mg tot 12 mg aanzienlijk werkzamer was dan placebo als adjunctieve behandeling in deze populatie.

Gegevens uit placebogecontroleerde onderzoeken geven aan dat verbetering in het onder controle houden van aanvallen wordt waargenomen bij een eenmaaldaagse dosis perampanel van 4 mg en dit voordeel wordt versterkt naarmate de dosis wordt verhoogd tot 8 mg/dag. Er werd geen werkzaamheidsvoordeel waargenomen bij de dosis van 12 mg in vergelijking met de dosis van 8 mg in de totale populatie. Voordeel bij de dosis van 12 mg werd waargenomen bij sommige patiënten die de dosis van 8 mg verdragen en wanneer de klinische respons op die dosis onvoldoende was. Een klinisch zinvolle vermindering in aanvalsfrequentie ten opzichte van placebo werd al in de tweede doseringsweek bereikt, toen patiënten een dagelijkse dosis van 4 mg bereikten.

1,7 tot 5,8% van de patiënten die perampanel gebruikten in de klinische onderzoeken werden aanvalvrij gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden, in vergelijking met 0% - 1,0% op placebo.

Open-label extensie-onderzoek

Zevenennegentig procent van de patiënten die de gerandomiseerde trials bij patiënten met aanvallen met partieel begin hebben voltooid, werd opgenomen in het *open-label* extensie-onderzoek (n=1186). Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op perampanel gedurende 16 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode (≥ 1 jaar). Het numerieke gemiddelde van de dagelijkse dosis was 10,05 mg.

Primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen

Het gebruik van perampanel als adjuvante therapie bij patiënten van 12 jaar en ouder met idiopathische gegeneraliseerde epilepsie die primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen krijgen, werd onderbouwd in een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (Studie 332). Patiënten die in aanmerking kwamen, die een stabiele dosis van 1 tot 3 AED's gebruikten en die tijdens de 8 weken durende basislijnperiode minstens 3 primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen hadden ervaren, werden ofwel naar perampanel ofwel naar placebo gerandomiseerd. De populatie bestond uit 164 patiënten (perampanel N=82, placebo N=82). De patiënten werden gedurende een periode van vier weken naar een streefdosis van 8 mg per dag of naar de hoogste verdraagbare dosis getitreerd en werden vervolgens nog eens 13 weken behandeld met het laatste dosisniveau dat op het einde van de titratieperiode werd bereikt. De totale behandelingsperiode bedroeg 17 weken. Het onderzoeksgeneesmiddel werd eenmaal daags toegediend.

Het 50%-responderpercentage voor primaire gegeneraliseerde tonische-klonische aanvallen tijdens de onderhoudsperiode was significant hoger in de perampanel-groep (58,0%) dan in de placebogroep (35,8%), $P=0,0059$. Het 50%-responderpercentage bedroeg 22,2% in combinatie met enzyminducerende anti-epileptica en 69,4% wanneer perampanel in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica werd gegeven. Het aantal patiënten in de perampanel-groep dat enzyminducerende anti-epileptica nam, was gering (n=9). Het mediane percentage verandering in de frequentie van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen per 28 dagen tijdens de titratie- en onderhoudsperiode (gecombineerd) in vergelijking met de periode vóór randomisatie, was hoger bij perampanel (-76,5%) dan bij placebo (-38,4%), $P<0,0001$. Gedurende de onderhoudsperiode van 3 maanden was 30,9% (25/81) van de patiënten die perampanel gebruikten in klinische onderzoeken vrij van primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (PGTC-aanvallen), in vergelijking met 12,3% (10/81) op placebo.

Andere subtypes van idiopathische gegeneraliseerde aanval

De werkzaamheid en veiligheid van perampanel bij patiënten met myoklonische aanvallen zijn niet vastgesteld. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om tot conclusies te komen. De werkzaamheid van perampanel bij de behandeling van absence-aanvallen is niet aangetoond. In onderzoek 332, bij patiënten met PGTC-aanvallen die ook gelijktijdige myoklonische aanvallen hadden, werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 16,7% (4/24) op perampanel in vergelijking met 13,0% (3/23) bij patiënten op placebo. Bij patiënten met gelijktijdige absence-aanvallen werd afwezigheid van aanvallen bereikt bij 22,2% (6/27) op perampanel in vergelijking met 12,1% (4/33) op placebo. Afwezigheid van alle aanvallen werd bereikt bij 23,5% (19/81) van patiënten op perampanel in vergelijking met 4,9% (4/81) van patiënten op placebo.

Open-label extensie-onderzoek

Honderdveertien (81,4%) van de 140 patiënten die onderzoek 332 hebben voltooid, werden opgenomen in het extensie-onderzoek. Patiënten uit de gerandomiseerde trial werden overgezet op perampanel gedurende 6 weken gevolgd door een langdurige onderhoudsperiode (≥ 1 jaar). In het extensie-onderzoek kreeg 73,7% (84/114) van de patiënten een modale dagdosis perampanel van meer dan 4 tot 8 mg/dag en 16,7% (19/114) kreeg een modale dagdosis van meer dan 8 tot 12 mg/dag. Na 1 jaar behandeling in het extensie-onderzoek werd bij 65,9% (29/44) van de patiënten een daling van minstens 50% in de frequentie van PGTC-aanvallen gezien (in vergelijking met hun basislijn-aanvalsfrequentie vóór toediening van perampanel). Deze gegevens kwamen overeen met die

voor percentage verandering in aanvalsfrequentie en toonden aan dat het 50%-responderpercentage voor PGTC-aanvallen over het algemeen stabiel bleef in de tijd, vanaf ongeveer week 26 tot het einde van jaar 2. Vergelijkbare resultaten werden vastgesteld wanneer alle aanvallen en de afwezigheid versus aanwezigheid van myoklonische aanvallen werden beoordeeld in de tijd.

Conversie naar monotherapie

In een retrospectief onderzoek van de klinische praktijk werden 51 patiënten met epilepsie die perampanel als adjuvante behandeling toegediend kregen, overgeschakeld op monotherapie met perampanel. De meeste van deze patiënten hadden een voorgeschiedenis van partiële aanvallen. Veertien (14) van hen (27%) schakelden opnieuw over op adjuvante therapie in de maanden die volgden. Vierendertig (34) patiënten werden gedurende ten minste 6 maanden opgevolgd en van hen bleven er 24 (71%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 6 maanden. Tien (10) patiënten werden gedurende ten minste 18 maanden opgevolgd en van hen bleven er 3 (30%) op monotherapie met perampanel gedurende ten minste 18 maanden.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat perampanel bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met behandelingsresistente epilepsieën (localisatiegerelateerde en leeftijdgerelateerde epilepsiesyndromen) (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij adolescenten en kinderen).

De drie centrale dubbelblinde placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken omvatten 143 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

In Studie 332 werden 22 adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar opgenomen. De resultaten bij deze adolescenten kwamen overeen met de resultaten die werden gezien bij de volwassen populatie.

Een 19 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met een *open-label* extensiefase (Studie 235) werd uitgevoerd ter evaluatie van de effecten van perampanel op korte termijn op cognitie (streefdosisbereik van 8 tot 12 mg eenmaal daags) als adjuvante therapie bij 133 (perampanel n=85, placebo n=48) adolescente patiënten, in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar, met partiële aanvallen die ontoereikend onder controle zijn. De cognitieve functie werd beoordeeld met de *Global Cognition t-Score* van het *Cognitive Drug Research* (CDR)-systeem, wat een samengestelde score is, afgeleid van 5 domeinen die *Power of Attention*, *Continuity of Attention*, *Quality of Episodic Secondary Memory*, *Quality of Working Memory* en *Speed of Memory* testen. De gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de dubbelblinde behandeling (19 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem bedroeg 1,1 (7,14) in de placebogroep en (min) -1,0 (8,86) in de perampanel-groep, met een verschil in LS gemiddelden tussen de behandelingsgroepen (95% BI) = (min) -2,2 (-5,2; 0,8). Er was geen statistisch significant verschil tussen de behandelingsgroepen ($p = 0,145$). De *Global Cognition t-Scores* van het CDR-systeem voor placebo en perampanel bedroegen respectievelijk 41,2 (10,7) en 40,8 (13,0) bij de basislijn. Voor patiënten met perampanel in de *open-label* extensiefase ($n = 112$) bedroeg de gemiddelde verandering (SD) vanaf basislijn tot het einde van de *open-label* behandeling (52 weken) in de *Global Cognition t-Score* van het CDR-systeem (min) -1,0 (9,91). Dit was niet statistisch significant ($p = 0,96$). Na maximaal 52 weken behandeling met perampanel ($n = 114$) werd geen effect waargenomen op de botgroei. Er werden geen effecten gezien op gewicht, lengte en seksuele ontwikkeling tot 104 weken behandeling ($n = 114$).

Er werd een niet-gecontroleerd, open-label onderzoek (onderzoek 311) uitgevoerd om de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid van perampanel als adjuvante therapie te beoordelen bij 180 pediatrische patiënten (van 4 t/m 11 jaar) met onvoldoende gecontroleerde partiële aanvallen of primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. De patiënten werden gedurende 11 weken getitreerd naar een streefdosis van 8 mg/dag of naar de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 12 mg/dag) voor patiënten die niet gelijktijdig CYP3A-inducerende anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine en fenytoïne) gebruikten, of naar 12 mg/dag of de hoogste verdraagbare dosis (maximaal 16 mg/dag) voor patiënten die wel gelijktijdig CYP3A-inducerende

anti-epileptica gebruikten. De dosis perampanel die aan het einde van de titratie werd bereikt, werd gedurende 12 weken behouden (in totaal 23 weken blootstelling) na beëindiging van het hoofdonderzoek. Patiënten die deelnamen aan de extensiefase, werden 29 extra weken behandeld en in totaal gedurende 52 weken blootgesteld.

Bij patiënten met partiële aanvallen (n = 148 patiënten) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage na 23 weken van behandeling met perampanel respectievelijk -40,1%, 46,6% (n = 69/148) en 11,5% (n = 17/148) van het totale aantal partiële aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 108 patiënten, -69,4%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 62,0%, n = 67/108) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 13,0%, n = 14/108) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

In een subset van patiënten met partiële aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen (n = 54 patiënten) waren de bijbehorende waarden respectievelijk -58,7%, 64,8% (n = 35/54) en 18,5% (n = 10/54) voor secundair gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen. Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 41 patiënten, -73,8%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 80,5%, n = 33/41) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 24,4%, n = 10/41) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden.

Bij patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (n = 22 patiënten, waarvan 19 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 3 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar) bedroegen de gemiddelde verandering in de frequentie van de aanvallen per 28 dagen, het responderpercentage van 50% of hoger, en het aanvalsvrije percentage respectievelijk -69,2%, 63,6% (n = 14/22) en 54,5% (n = 12/22). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 13 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 61,5%, n = 8/13) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 38,5%, n = 5/13) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

Vergelijkbare resultaten werden verkregen in een subset van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) (n = 19 patiënten, waarvan 17 patiënten een leeftijd hadden van 7 tot < 12 jaar en 2 patiënten een leeftijd van 4 tot < 7 jaar): de bijbehorende waarden bedroegen respectievelijk -56,5%, 63,2% (n = 12/19) en 52,6% (n = 10/19). Het effect van de behandeling op de gemiddelde afname van de frequentie van de aanvallen (week 40-52: n = 11 patiënten, -100,0%), het 50%-responderpercentage (week 40-52: 54,5%, n = 6/11) en het aanvalsvrije percentage (week 40-52: 36,4%, n = 4/11) bleef na 52 weken van behandeling met perampanel behouden. Deze resultaten moeten met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien het een klein aantal patiënten betreft.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van perampanel is bestudeerd bij gezonde volwassen proefpersonen (leeftijdsbereik 18 tot 79 jaar), volwassenen, adolescenten en kinderen met partiële aanvallen en primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen, volwassenen met de ziekte van Parkinson, volwassenen met diabetische neuropathie, volwassenen met multipale sclerose en patiënten met een leverfunctiestoornis.

Absorptie

Perampanel wordt gemakkelijk geabsorbeerd na orale toediening zonder aanwijzing van duidelijk *first-pass*-metabolisme. Gelijktijdige toediening van perampanel-tabletten met een vetrijke maaltijd had geen invloed op de piekplasmablootstelling (C_{max}) of totale blootstelling (AUC_{0-in}) van perampanel. De t_{max} was vertraagd met ongeveer 1 uur in vergelijking met toediening in nuchtere condities.

Distributie

Gegevens uit *in-vitro*-onderzoeken geven aan dat perampanel ongeveer voor 95% is gebonden aan plasmaproteïnen.

In-vitro-onderzoeken tonen aan dat perampanel geen substraat of significante remmer is van de

organische anion-transporterende polypeptiden (OATP) 1B1 en 1B3, organische aniontransporters (OAT) 1, 2, 3 en 4, organische kationtransporters (OCT) 1, 2 en 3 en de effluxtransporters P-glycoproteïne en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

Biotransformatie

Perampanel wordt voor een groot deel gemetaboliseerd via primaire oxidatie en daaropvolgende glucuronidering. De metabolisering van perampanel wordt voornamelijk gemedieerd door CYP3A op basis van resultaten van klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen die radiogelabeld perampanel kregen toegediend en ondersteund door *in-vitro*-onderzoeken met behulp van recombinante humane CYP's en humane levermicrosomen.

Na toediening van radiogelabeld perampanel werden alleen sporenhoeveelheden perampanelmetabolieten waargenomen in plasma.

Eliminatie

Na toediening van een radiogelabelde dosis perampanel aan ofwel 8 gezonde volwassenen of oudere proefpersonen, werd ongeveer 30% van de teruggevonden radioactiviteit gevonden in de urine en 70% in de feces. In urine en feces bestond teruggevonden radioactiviteit voornamelijk uit een mengsel van oxidatieve en geconjugeerde metabolieten. In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens uit 19 fase 1-onderzoeken, was de gemiddelde $t_{1/2}$ van perampanel 105 uur. Bij dosering in combinatie met de sterke CYP3A-inductor carbamazepine was de gemiddelde $t_{1/2}$ 25 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van twintig fase 1-onderzoeken met gezonde proefpersonen die tussen 0,2 en 36 mg perampanel kregen in één dosis of meerdere doses, één fase 2- en vijf fase 3-onderzoeken met patiënten met partiële aanvallen die tussen 2 en 16 mg perampanel per dag kregen, en twee fase 3-onderzoeken met patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die tussen 2 en 14 mg perampanel per dag kregen, werd een lineair verband gevonden tussen dosis en perampanelplasmaconcentraties.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van perampanel na een enkele dosis van 1 mg werd geëvalueerd bij 12 patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh A en B) in vergelijking met 12 gezonde, demografisch overeenkomende proefpersonen. De gemiddelde schijnbare klaring van ongebonden perampanel bij patiënten met een lichte functiestoornis was 188 ml/min vs. 338 ml/min bij overeenkomende controlepersonen en was bij patiënten met een matige functiestoornis 120 ml/min vs. 392 ml/min bij overeenkomende controlepersonen. De $t_{1/2}$ was langer bij patiënten met een lichte functiestoornis (306 u vs 125 u) en een matige functiestoornis (295 u vs 139 u) in vergelijking met overeenkomende gezonde proefpersonen.

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van perampanel is niet formeel geëvalueerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Perampanel wordt bijna uitsluitend geëlimineerd door middel van metabolisatie gevolgd door snelle excretie van metabolieten; alleen sporenhoeveelheden perampanel-metabolieten worden waargenomen in plasma. Bij een farmacokinetische populatieanalyse van patiënten met partiële aanvallen, met een creatinineklaring variërend van 39 tot 160 ml/min, die perampanel ontvingen tot maximaal 12 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door creatinineklaring. In een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die perampanel ontvingen tot 8 mg/dag in een placebogecontroleerd klinisch onderzoek, werd de perampanelklaring niet beïnvloed door de basislijn-creatinineklaring.

Geslacht

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen die perampanel ontvingen tot 12 mg/dag en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen die perampanel ontvingen tot 8 mg/dag bij placebogecontroleerde klinische trials, was de klaring van perampanel bij vrouwen (0,54 l/u) 18% lager dan bij mannen (0,66 l/u).

Ouderen (65 jaar en ouder)

Bij een farmacokinetische populatie-analyse van patiënten met partiële aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 74 jaar) en patiënten met primaire gegeneraliseerde tonisch-klonische aanvallen (leeftijd variërend van 12 tot 58 jaar) die perampanel tot maximaal 8 of 12 mg/dag ontvingen in placebogecontroleerde klinische trials, werd geen significant effect van leeftijd op de perampanel-klaring gevonden. Bij ouderen wordt een dosisaanpassing niet nodig geacht (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische populatieanalyse van gepoolde gegevens van kinderen in de leeftijd van 4 t/m 11 jaar, adolescenten in de leeftijd van ≥ 12 jaar en volwassenen, nam de klaring van perampanel toe met een toename in lichaamsgewicht. Daarom moet de dosis voor kinderen van 4 t/m 11 jaar met een lichaamsgewicht van < 30 kg worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddelinteractiestudies

In-vitro-beoordeling van geneesmiddelinteracties

Remming van geneesmiddelmetaboliserende enzymen:

Bij humane levermicrosomen had perampanel (30 $\mu\text{mol/l}$), wat betreft de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, een zwak remmend effect op CYP2C8 en UGT1A9.

Inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen

In vergelijking met positieve controles (inclusief fenobarbital, rifampicine), bleek perampanel, van de belangrijke hepatische CYP's en UGT's, in gekweekte humane hepatocyten CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) en CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) zwak te induceren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Bij het vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten werden bij vrouwtjes bij de maximale getolereerde dosis (30 mg/kg) langdurige en onregelmatige oestriscycli waargenomen; deze veranderingen waren echter niet van invloed op de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling. Er zijn geen effecten waargenomen op de mannelijke vruchtbaarheid.

De uitscheiding in de melk werd 10 dagen *post-partum* bij ratten gemeten. De concentraties piekten na één uur en waren 3,65 keer zo hoog als de plasmaconcentraties.

In een pre- en postnataal ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij ratten, werden abnormale worp- en borstvoedingsomstandigheden waargenomen bij maternale toxische doses en het aantal doodgeborenen was hoger bij nakomelingen. Gedrags- en reproductieve ontwikkeling van de nakomelingen werd niet beïnvloed, maar sommige parameters van fysieke ontwikkeling vertoonden enige vertraging, die waarschijnlijk secundair is aan de op farmacologie gebaseerde CZS-effecten van perampanel. De placentaire transfer was relatief laag; 0,09% of minder van de toegediende dosis werd gevonden in de foetus.

Niet-klinische gegevens geven aan dat perampanel niet genotoxisch was en geen carcinogeen potentieel had. De toediening van maximale getolereerde doses aan ratten en apen resulteerde in farmacologisch te verklaren klinische CZS-verschijnselen en een verlaagd uiteindelijk lichaamsgewicht. Er waren geen veranderingen die rechtstreeks toe te schrijven waren aan perampanel bij klinische pathologie of histopathologie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Fypalan 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg en 12 mg filmomhulde tabletten

Kern

Lactose-monohydraat
Hydroxypropylcellulose, laag-gesubstitueerd
Povidon K-30
Gesilicificeerde microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

Fypalan 2 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Fypalan 4 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Talk
IJzeroxide rood (E172)

Fypalan 6 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Fypalan 8 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd
Macrogol 3350
Talk
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Fypalan 10 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

Fypalan 12 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Polyvinylalcohol, deels gehydrolyseerd (E1203)
Macrogol 3350 (E1521)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingen van 7, 10, 28, 30, 98 en 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Oostenrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fypalan 2 mg filmomhulde tabletten	RVG 135170
Fypalan 4 mg filmomhulde tabletten	RVG 135171
Fypalan 6 mg filmomhulde tabletten	RVG 135172

Fypalan 8 mg filmomhulde tabletten	RVG 135173
Fypalan 10 mg filmomhulde tabletten	RVG 135174
Fypalan 12 mg filmomhulde tabletten	RVG 135175

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 juli 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

.