# Perampanel-ratiopharm Filmtabletten

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

***Perampanel-ratiopharm 2 mg Filmtabletten***
***Perampanel-ratiopharm 4 mg Filmtabletten***
***Perampanel-ratiopharm 6 mg Filmtabletten***
***Perampanel-ratiopharm 8 mg Filmtabletten***
***Perampanel-ratiopharm 10 mg Filmtabletten***
***Perampanel-ratiopharm 12 mg Filmtabletten***

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Perampanel-ratiopharm 2 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine 2-mg-Filmtablette enthält 68,4 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Perampanel-ratiopharm 4 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 4 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 4-mg-Filmtablette enthält 136,8 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Perampanel-ratiopharm 6 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 6 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 6-mg-Filmtablette enthält 134,9 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Perampanel-ratiopharm 8 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 8 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 8-mg-Filmtablette enthält 133,0 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Perampanel-ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 10 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 10-mg-Filmtablette enthält 131,1 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Perampanel-ratiopharm 12 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 12 mg Perampanel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede 12-mg-Filmtablette enthält 129,2 mg Lactose (wasserfrei). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Perampanel-ratiopharm 2 mg Filmtabletten
Beige, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W2“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 7 mm.

Perampanel-ratiopharm 4 mg Filmtabletten
Rosa, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W4“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 8 mm.

Perampanel-ratiopharm 6 mg Filmtabletten
Rosa, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W6“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 8 mm.

Perampanel-ratiopharm 8 mg Filmtabletten
Violette, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W8“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 8 mm.

Perampanel-ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Grüne, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W0“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 8 mm.

Perampanel-ratiopharm 12 mg Filmtabletten
Hellblaue, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „TV“ auf der einen Seite und der Prägung „W1“ auf der anderen Seite der Tablette.
Abmessungen: etwa 8 mm.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Perampanel-ratiopharm (Perampanel) wird angewendet als Zusatztherapie bei

- fokalen Anfällen (POS) mit oder ohne sekundäre(r) Generalisierung bei Patienten ab 4 Jahren.
- primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (PGTC) bei Patienten ab 7 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Der Arzt muss auf Grundlage von Gewicht und Dosis die am besten geeignete Formulierung und Stärke verschreiben. Es sind verschiedene Formulierungen von Perampanel, einschließlich einer Suspension zum Einnehmen, erhältlich.

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

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 4 Jahren zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle.

| | Erwachsene/ Jugendliche (ab 12 Jahren) | Kinder (4–11 Jahre), Gewicht: | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ≥ 30 kg | 20 bis < 30 kg | < 20 kg |
| Empfohlene Anfangsdosis | 2 mg/Tag | 2 mg/Tag | 1 mg/Tag | 1 mg/Tag |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| Empfohlene Erhaltungsdosis | 4–8 mg/Tag | 4–8 mg/Tag | 4–6 mg/Tag | 2–4 mg/Tag |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 0,5 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| Empfohlene Höchstdosis | 12 mg/Tag | 12 mg/Tag | 8 mg/Tag | 6 mg/Tag |

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

*Kinder (4–11 Jahre) mit einem Gewicht von ≥ 30 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (4–11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 6 mg/Tag erhöht werden.
Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag bis auf 8 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (4–11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag bis 4 mg/Tag erhöht werden.
Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag bis auf 6 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

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

In der folgenden Tabelle werden die empfohlenen Dosierungen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 7 Jahren in der Behandlung primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle zusammengefasst. Weitere Informationen folgen im Anschluss an die Tabelle.

| | Erwachsene /Jugendliche (ab 12 Jahren) | Kinder (7–11 Jahre), Gewicht: | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ≥ 30 kg | 20 bis < 30 kg | < 20 kg |
| Empfohlene Anfangsdosis | 2 mg/Tag | 2 mg/Tag | 1 mg/Tag | 1 mg/Tag |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Empfohlene Erhaltungsdosis | Bis zu 8 mg/Tag | 4–8 mg/Tag | 4–6 mg/Tag | 2–4 mg/Tag |
| Titrationsschema (schrittweise Erhöhung) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 2 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 1 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) | 0,5 mg/Tag (nicht häufiger als in wöchentlichen Abständen) |
| Empfohlene Höchstdosis | 12 mg/Tag | 12 mg/Tag | 8 mg/Tag | 6 mg/Tag |

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

*Kinder (7–11 Jahre) mit einem Gewicht von ≥ 30 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 2 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 2 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 8 mg/Tag erhöht werden.
Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 8 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 2 mg/Tag bis auf 12 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (7–11 Jahre) mit einem Gewicht von 20 kg bis < 30 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 4 mg/Tag bis 6 mg/Tag erhöht werden. Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 6 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 1 mg/Tag bis auf 8 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

*Kinder (7–11 Jahre) mit einem Gewicht von < 20 kg*
Die Behandlung mit Perampanel sollte mit einer Dosis von 1 mg/Tag begonnen werden. Die Dosis kann je nach dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit schrittweise um jeweils 1 mg (entweder wöchentlich oder alle 2 Wochen unter Berücksichtigung der weiter unten beschriebenen Überlegungen zur Halbwertszeit) bis auf eine Erhaltungsdosis von 2 mg/Tag bis 4 mg/Tag erhöht werden.
Je nach individuellem klinischem Ansprechen und Verträglichkeit der Dosis von 4 mg/Tag kann die Dosis schrittweise um jeweils 0,5 mg/Tag bis auf 6 mg/Tag erhöht werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel nicht verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 2-wöchigen Abständen titriert werden. Bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, welche die Halbwertszeit von Perampanel verkürzen (siehe Abschnitt 4.5), sollte nicht häufiger als in 1-wöchigen Abständen titriert werden.

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

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

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

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

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

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

*Eingeschränkte Leberfunktion*
Bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten Dosiserhöhungen anhand des klinischen Ansprechens und der Verträglichkeit vorgenommen werden. Die Behandlung kann mit 2 mg begonnen und sollte in Dosisstufen von 2 mg jeweils im Abstand von mindestens 2 Wochen je nach Verträglichkeit und Wirksamkeit auftitriert werden.

Die Perampanel-Dosis sollte bei Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Leberfunktion 8 mg nicht überschreiten. Die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nicht empfohlen.

*Kinder und Jugendliche*
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Perampanel bei Kindern unter 4 Jahren mit fokalen Anfällen bzw. bei Kindern unter 7 Jahren mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung
Perampanel-ratiopharm ist zum Einnehmen.
Perampanel-ratiopharm sollte als Einzeldosis vor dem Schlafengehen eingenommen werden. Es kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Filmtablette ist ganz mit einem Glas Wasser einzunehmen. Sie sollte weder zerkaut, noch zerstoßen oder geteilt werden. Die Filmtabletten können nicht genau geteilt werden, da keine Bruchkerbe vorhanden ist.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Perampanel nicht aus.

Deshalb sollten Patienten (Kinder, Jugendliche und Erwachsene) hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwere Hautreaktionen (SCARs)
Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (Häufigkeit unbekannt; siehe Abschnitt 4.8).

Bei Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

DRESS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Fieber, Ausschlag mit Beteiligung anderer Organsysteme, Lymphadenopathie, Anomalien bei Leberfunktionstests und Eosinophilie. Es muss beachtet werden, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit, wie Fieber oder Lymphadenopathie, auftreten können, auch wenn kein Ausschlag festzustellen ist.

SJS-Symptome sind in der Regel, jedoch nicht ausschließlich, Hautablösung (epidermale Nekrolyse/Blasenbildung) < 10 %, erythematöse Haut (konfluierend), schnelles Fortschreiten, schmerzhafte, atypische, schießscheibenartige Läsionen und/oder großflächige dunkelrote Maculae oder große Erytheme (konfluierend), bullöse/erosive Beteiligung von mehr als 2 Schleimhäuten.

Wenn auf diese Reaktionen hinweisende Anzeichen und Symptome auftreten, sollte Perampanel sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung erwogen werden (wie jeweils anwendbar).

Wenn der Patient bei der Anwendung von Perampanel eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder DRESS entwickelt, darf bei diesem Patienten zukünftig keine Behandlung mit Perampanel mehr begonnen werden.

Absencen und myoklonische Anfälle

Absencen und myoklonische Anfälle sind zwei häufige Arten generalisierter Anfälle, die oft bei IGE-Patienten auftreten. Es ist bekannt, dass andere Antiepileptika Anfälle dieser Arten induzieren oder verschlimmern. Patienten mit myoklonischen Anfällen und Absencen sollten während der Perampanel-ratiopharm-Therapie überwacht werden.

Erkrankungen des Nervensystems

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

Hormonelle Kontrazeptiva

In der Dosierung von 12 mg/Tag kann Perampanel die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern; unter diesen Umständen werden bei Anwendung von Perampanel-ratiopharm zusätzliche nicht-hormonelle Formen der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Stürze

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

Aggression, Psychose

Es liegen Berichte über Fälle von Aggression, feindseligem und anormalem Verhalten bei Patienten unter Perampanel-Therapie vor. Bei Patienten, die im Rahmen von klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, waren Berichte über das Auftreten von Aggression, Wut, Reizbarkeit und Psychosen unter höheren Dosen häufiger. Die meisten dieser Ereignisse waren leicht oder mäßig ausgeprägt und bildeten sich entweder spontan oder nach Dosisanpassung wieder zurück. Jedoch wurden bei einigen Patienten (< 1 % in klinischen Studien mit Perampanel) Gedanken, wie anderen Menschen Schaden zuzufügen, körperliche Angriffe oder Drohverhalten beobachtet. Patienten berichteten über Tötungsgedanken. Patienten und Betreuern sollte daher geraten werden, bei auffälligen Veränderungen der Stimmungslage oder Verhaltensmuster sofort einen Arzt oder eine medizinische Fachkraft zu verständigen. Wenn solche Symptome auftreten, sollte die Dosierung von Perampanel reduziert werden, und bei schweren Symptomen sollte ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Missbrauchspotenzial

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

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-induzierenden Antiepileptika

Die Ansprechraten nach zusätzlicher Gabe von Perampanel in fixen Dosen waren geringer, wenn die Patienten gleichzeitig CYP3A-induzierende Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Oxcarbazepin) erhielten, als bei Patienten, die gleichzeitig mit nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika behandelt wurden. Das Ansprechen der Patienten ist zu überwachen, wenn diese von gleichzeitig angewendeten nicht-enzyminduzierenden Antiepileptika auf enzyminduzierende Arzneimittel oder umgekehrt umgestellt werden. Je nach individuellem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit kann die Dosis um jeweils 2 mg erhöht oder reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Hepatotoxizität

Bei der Anwendung von Perampanel in Kombination mit anderen Antiepileptika wurden Fälle von Hepatotoxizität (hauptsächlich Anstieg der Leberwerte) berichtet. Wenn ein Anstieg der Leberwerte beobachtet wird, sollte eine Überwachung der Leberfunktion in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

*Lactose-Intoleranz*

Perampanel-ratiopharm enthält Lactose, deshalb sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Hormonelle Kontrazeptiva

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

Wechselwirkungen zwischen Perampanel-ratiopharm und anderen Antiepileptika

Mögliche Wechselwirkungen zwischen Perampanel und anderen Antiepileptika (AED) wurden in klinischen Studien untersucht. In einer populationspharmakokinetischen Analyse von drei gepoolten Phase-III-Studien bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen wurde die Wirkung von Perampanel (bis zu 12 mg einmal täglich) auf die PK anderer Antiepileptika untersucht. In einer weiteren populationspharmakokinetischen Analyse von gepoolten Daten aus zwanzig Phase-I-Studien bei gesunden Probanden mit einer Perampanel-Dosis von bis zu 36 mg sowie einer Phase-II-Studie und sechs Phase-III-Studien bei pädiatrischen, jugendlichen und erwachsenen Patienten mit fokalen Anfällen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit einer Perampanel-Dosis von bis zu 16 mg einmal täglich wurde die Wirkung begleitender Antiepileptika auf die Perampanel-Clearance untersucht. Die Auswirkungen dieser Wechselwirkungen auf die durchschnittliche Steady-State-Konzentration werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

| **Gleichzeitig angewendetes AED** | **Einfluss des AED auf die Perampanel-Konzentration** | **Einfluss von Perampanel auf die AED-Konzentration** |
|---|---|---|
| Carbamazepin | Abnahme um das 3-Fache | < 10 %ige Abnahme |
| Clobazam | Kein Einfluss | < 10 %ige Abnahme |
| Clonazepam | Kein Einfluss | Kein Einfluss |
| Lamotrigin | Kein Einfluss | < 10 %ige Abnahme |
| Levetiracetam | Kein Einfluss | Kein Einfluss |
| Oxcarbazepin | Abnahme um das 2-Fache | 35 %ige Zunahme[1)] |
| Phenobarbital | 20 %ige Abnahme | Kein Einfluss |
| Phenytoin | Abnahme um das 2-Fache | Kein Einfluss |
| Topiramat | 20 %ige Abnahme | Kein Einfluss |
| | | |

| | | |
|---|---|---|
| Valproinsäure | Kein Einfluss | < 10 %ige Abnahme |
| Zonisamid | Kein Einfluss | Kein Einfluss |

1) Der aktive Metabolit Monohydroxyderivat wurde nicht untersucht.

Gemäß den Ergebnissen aus der populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen war die Gesamtclearance von Perampanel erhöht, wenn es zusammen mit Carbamazepin (3-fach) und Phenytoin bzw. Oxcarbazepin (jeweils 2-fach), bekannten Induktoren von Metabolisierungsenzymen, angewendet wurde (siehe Abschnitt 5.2). Dieser Effekt ist bei der zusätzlichen Anwendung bzw. beim Absetzen dieser Antiepileptika im Rahmen des Therapieschemas eines Patienten zu berücksichtigen und bei der Therapieführung zu beachten. Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Topiramat, Zonisamid, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure hatten keine klinisch relevante Wirkung auf die Perampanel-Clearance.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen hatte Perampanel in der höchsten untersuchten Perampanel-Dosis (12 mg/Tag) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Clonazepam, Levetiracetam, Phenobarbital, Phenytoin, Topiramat, Zonisamid, Carbamazepin, Clobazam, Lamotrigin und Valproinsäure.

Es zeigte sich, dass Perampanel die Clearance von Oxcarbazepin um 26 % vermindert. Oxcarbazepin wird von der zytosolischen Reduktase rasch in den aktiven Metaboliten Monohydroxyderivat umgewandelt. Der Einfluss von Perampanel auf die Monohydroxyderivat-Konzentrationen ist nicht bekannt.

Perampanel wird unabhängig von anderen AED entsprechend der klinischen Wirkung dosiert.

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

Einfluss von Cytochrom-P450-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel
Bei starken Induktoren von Cytochrom P450 wie Rifampicin und Hypericum ist mit einer Abnahme der Perampanel-Konzentrationen zu rechnen und die Möglichkeit von erhöhten Plasmakonzentrationen der reaktiven Metaboliten in ihrer Gegenwart wurde nicht ausgeschlossen. Felbamat vermindert nachweislich die Konzentrationen bestimmter Arzneistoffe und könnte auch die Perampanel-Konzentrationen vermindern.

Einfluss von Cytochrom-P450-Inhibitoren auf die Pharmakokinetik von Perampanel
Bei gesunden Probanden erhöhte der CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol (400 mg einmal täglich über 10 Tage) die AUC von Perampanel um 20 % und verlängerte die Halbwertszeit von Perampanel um 15 % (67,8 h gegenüber 58,4 h). Stärkere Wirkungen können nicht ausgeschlossen werden, wenn Perampanel mit einem CYP3A-Inhibitor mit längerer Halbwertszeit als Ketoconazol kombiniert wird oder wenn der Inhibitor über eine längere Behandlungsdauer angewendet wird.

*Levodopa*
Bei gesunden Probanden hatte Perampanel (4 mg einmal täglich über 19 Tage) keinen Einfluss auf die $C_{max}$ oder die AUC von Levodopa.

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

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von jugendlichen Patienten ab 12 Jahren und Kindern zwischen 4 und 11 Jahren bestanden keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zur Erwachsenenpopulation.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter und Kontrazeption bei Männern und Frauen

Die Anwendung von Perampanel-ratiopharm bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, die Behandlung ist eindeutig erforderlich. Perampanel-ratiopharm kann die Wirksamkeit gestagenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva vermindern. Daher wird eine zusätzliche nicht-hormonelle Form der Empfängnisverhütung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Untersuchungen an laktierenden Ratten haben die Ausscheidung von Perampanel und/oder seinen Metaboliten in die Muttermilch gezeigt (Einzelheiten siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Perampanel in die menschliche Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Perampanel-ratiopharm verzichtet werden soll / die Behandlung mit Perampanel-ratiopharm zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

*Zum Therapieabbruch führende Nebenwirkungen:*
In den kontrollierten klinischen Studien der Phase 3 zu fokalen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf Perampanel in den empfohlenen Dosierungen von 4 mg, 8 mg und 12 mg/Tag randomisiert wurden, bei 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431) bzw. 13,7 % (35 /255) und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,4 % (6/442). Die am häufigsten (≥ 1 % im Perampanel-Gesamtkollektiv und häufiger als unter Placebo) zum Therapieabbruch führenden Nebenwirkungen waren Schwindel und Somnolenz.

In der kontrollierten klinischen Studie der Phase 3 zu primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen lag die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate bei Patienten, die auf eine Behandlung mit 8 mg Perampanel randomisiert worden waren, bei 4,9 % (4/81) und bei den auf Placebo randomisierten Patienten bei 1,2 % (1/82). Die am häufigsten zum Therapieabbruch führende Nebenwirkung (≥ 2 % in der Perampanel-Gruppe und häufiger als unter Placebo) war Schwindel.

Anwendung nach der Markteinführung

Schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Perampanel berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle sind Nebenwirkungen, die bei einer Analyse des gesamten Datenbestands zur Sicherheit aus den klinischen Studien mit Perampanel identifiziert wurden, nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen wurde folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

| **Systemorganklasse** | **Sehr häufig** | **Häufig** | **Gelegentlich** | **Nicht bekannt** |
|---|---|---|---|---|
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | Appetit vermindert<br>Appetitssteigerung | | |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | Aggressivität<br>Ärger<br>Angst<br>Verwirrtheitszustände | Suizidgedanken<br>Suizidversuch<br>Halluzinationen<br>Psychose | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | Schwindelgefühl<br>Somnolenz | Ataxie<br>Dysarthrie<br>Gleichgewichtsstörung<br>Reizbarkeit | | |
| **Augenerkrankungen** | | Diplopie<br>Verschwommenes Sehen | | |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | | Vertigo | | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | Übelkeit | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes** | | | | Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*<br>Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)* |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | Rückenschmerzen | | |
| **Allgemeine Erkrankungen** | | Gangstörung<br>Müdigkeit | | |
| **Untersuchungen** | | Gewichtszunahme | | |
| | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** | | Sturz | | |

* Siehe Abschnitt 4.4

Kinder und Jugendliche

Nach dem Stand der Daten aus klinischen Studien zu 196 Jugendlichen, die in Doppelblindstudien wegen fokaler Anfälle und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit Perampanel behandelt wurden, war das Gesamtsicherheitsprofil von Jugendlichen mit demjenigen von Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme von Aggressionen, die bei Jugendlichen häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen.

Nach dem Stand der Daten aus klinischen Studien zu 180 pädiatrischen Patienten, die in einer multizentrischen, offenen Studie mit Perampanel behandelt wurden, war das Gesamtsicherheitsprofil von Kindern mit demjenigen von Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme von Somnolenz, Reizbarkeit, Aggressionen und Agitiertheit, die in der Studie mit pädiatrischen Patienten häufiger beobachtet wurden als in den Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen.

Verfügbare Daten von Kindern lieferten keinerlei Hinweise auf klinisch signifikante Wirkungen von Perampanel auf das Wachstum und auf Entwicklungsparameter wie Körpergewicht, Körpergröße, Schilddrüsenfunktion, IGF-1-Spiegel (Insulin-like Growth Factor 1), Kognition (beurteilt anhand des neuropsychologischen Beurteilungsplans nach Aldenkamp-Baker [Aldenkamp-Baker Neuropsychological Assessment Schedule, ABNAS]), Verhalten (beurteilt anhand der Child Behavior Checklist [CBCL]) und Geschicklichkeit (beurteilt anhand des Lafayette Grooved Pegboard Tests [LGPT]). Langzeitwirkungen (mehr als 1 Jahr) in Bezug auf Lernfähigkeit, Intelligenz, Wachstum, endokrine Funktion und Pubertät von Kindern sind jedoch noch unbekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Nach dem Inverkehrbringen gab es Fälle von beabsichtigten und versehentlichen Überdosierungen. Es wurden Dosierungen von Perampanel von bis zu ungefähr 50 mg bei pädiatrischen Patienten und von bis zu 300 mg bei erwachsenen Patienten berichtet. Zu den beobachteten Nebenwirkungen gehörten ein veränderter geistiger Zustand, Agitiertheit, aggressives Verhalten, Erbrechen, Koma und Bewusstseinstrübung. Die Patienten erholten sich ohne Folgeerscheinungen.

Gegen die Wirkungen von Perampanel steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung.

Eine allgemein-supportive Behandlung des Patienten, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Status des Patienten, ist angezeigt. Angesichts seiner langen Halbwertszeit könnten die von Perampanel verursachten Wirkungen länger anhalten. Wegen der geringen renalen Clearance sind spezielle Interventionen wie forcierte Diurese, Dialyse oder Hämoperfusion wenig erfolgversprechend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

*Psychomotorische Leistung*

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

*Kognitive Funktion*

In einer Studie bei gesunden Probanden zur Beurteilung der Auswirkungen von Perampanel auf Aufmerksamkeit und Merkfähigkeit anhand einer Standard-Testbatterie fanden sich nach Einmalgabe und wiederholter Verabreichung von Perampanel bis zu 12 mg/Tag keine Auswirkungen.

In einer placebokontrollierten Studie bei jugendlichen Patienten zeigten Messungen anhand des Global Cognition Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System keine signifikanten Veränderungen der Kognition für Perampanel gegenüber Placebo. In der offenen Verlängerungsphase dieser Studie wurden nach 52 Wochen Perampanel-Behandlung keine signifikanten Veränderungen des globalen CDR-System-Scores beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 Kinder und Jugendliche).

In einer unkontrollierten, offenen Studie bei pädiatrischen Patienten wurden nach einer Zusatztherapie mit Perampanel keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Kognition im Vergleich zu der mittels ABNAS gemessenen Baseline beobachtet (siehe Abschnitt 5.1 Kinder und Jugendliche).

*Aufmerksamkeit und Stimmungslage*

Der Grad der Aufmerksamkeit (Reaktionsbereitschaft) nahm bei gesunden Probanden, die mit Perampanel in Dosierungen von 4 bis 12 mg/Tag behandelt wurden, dosisabhängig ab. Eine Verschlechterung der Stimmungslage trat nur unter 12 mg/Tag ein; die Stimmungsveränderungen waren gering und spiegelten eine allgemeine Dämpfung der Aufmerksamkeit wider. Die wiederholte Verabreichung von Perampanel 12 mg/Tag verstärkte auch die Wirkungen von Alkohol auf Vigilanz und Reaktionsbereitschaft sowie die Intensität von Wutgefühlen, Verwirrtheit und Depression, erhoben anhand der 5-Punkte-Rating-Skala ‚Profile of Mood State'.

*Herzelektrophysiologie*

Perampanel bewirkte in Tagesdosen von bis zu 12 mg/Tag keine Verlängerung des QTc-Intervalls und hatte keine dosisabhängige oder klinisch relevante Wirkung auf die QRS-Dauer.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

*Fokale Krampfanfälle*

Der Nachweis der Wirksamkeit von Perampanel als Zusatztherapie bei fokalen Krampfanfällen erfolgte in drei 19-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien bei Erwachsenen und jugendlichen Patienten. Die Patienten hatten fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung und hatten unter einem bis drei gleichzeitig angewendeten Antiepileptika keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht. Während einer 6-wöchigen Baseline-Phase mussten die Patienten mehr als fünf Anfälle ohne anfallsfreien Zeitraum von mehr als 25 Tagen aufweisen. Bei den Patienten dieser drei Studien hatte die Epilepsie im Mittel seit etwa 21,06 Jahren bestanden. Zwischen 85,3 % und 89,1 % der Patienten nahmen zwei bis drei Antiepileptika gleichzeitig ein, mit oder ohne gleichzeitige Vagusnervstimulation.

In zwei Studien (Studien 304 und 305) wurden Perampanel-Dosen von 8 und 12 mg/Tag mit Placebo und in der dritten Studie (Studie 306) Perampanel-Dosen von 2, 4 und 8 mg/Tag mit Placebo verglichen. In allen drei Studien wurden die Patienten nach einer zur Erhebung der Anfallshäufigkeit erforderlichen 6-wöchigen Baseline-Phase randomisiert und auf ihre randomisierte Dosis titriert. Während der Titrationsphase wurde die Behandlung in allen drei Studien mit 2 mg/Tag begonnen und in wöchentlichen Stufen von jeweils 2 mg/Tag bis zur Erreichung der Zieldosis gesteigert. Bei Patienten, bei denen es zu intolerablen unerwünschten Ereignissen kam, konnte mit derselben Dosis weiterbehandelt oder eine Reduktion auf die zuletzt vertragene Dosis vorgenommen werden. In allen drei Studien folgte auf die Titrationsphase eine 13-wöchige Erhaltungsphase, während der die Patienten mit einer stabilen Dosis von Perampanel behandelt werden sollten.

Die gepoolten 50 %-Responderraten lagen unter Placebo bei 19 %, unter 4 mg bei 29 %, unter 8 mg bei 35 % und unter 12 mg bei 35 %. Eine statistisch signifikante Wirkung hinsichtlich der Reduktion der Anfallshäufigkeit pro 28 Tage (von der Baseline- zur Behandlungsphase) im Vergleich zur Placebogruppe wurde unter der Behandlung mit Perampanel für die Dosierungen 4 mg/Tag (Studie 306), 8 mg/Tag (Studien 304, 305 und 306) und 12 mg/Tag (Studien 304 und 305) beobachtet.

Die 50 %-Responderraten in den Gruppen mit 4 mg, 8 mg und 12 mg betrugen jeweils 23,0 %, 31,5 % bzw. 30,0 % in Kombination mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 33,3 %, 46,5 % und 50,0 %, wenn Perampanel in Kombination mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika angewendet wurde. Diese Studien zeigen, dass die einmal tägliche Gabe von Perampanel in Dosen von 4 mg bis 12 mg in dieser Population als Zusatztherapie signifikant wirksamer war als Placebo.

Daten aus placebokontrollierten Studien belegen, dass bei einmal täglicher Gabe von Perampanel 4 mg eine Verbesserung der Anfallskontrolle beobachtet wird und dass dieser Nutzen bei Steigerung der Dosis auf 8 mg/Tag noch verstärkt wird. Im Gesamtkollektiv wurde für die 12-mg-Dosis im Vergleich zur 8-mg-Dosis kein Wirksamkeitsnutzen beobachtet. Ein Nutzen wurde unter der 12-mg-Dosis bei manchen Patienten beobachtet, welche die 8-mg-Dosis vertrugen und bei dieser Dosis ein unzureichendes klinisches Ansprechen aufwiesen. Eine klinisch bedeutsame Reduktion der Anfallshäufigkeit gegenüber Placebo wurde bereits in der zweiten Behandlungswoche verzeichnet, als die Patienten eine Tagesdosis von 4 mg erreicht hatten.

Von den in den klinischen Studien mit Perampanel behandelten Patienten wurden 1,7 % bis 5,8 % während der 3-monatigen Erhaltungstherapie anfallsfrei, verglichen mit 0 % bis 1,0 % unter Placebo.

*Offene Verlängerungsstudie*
97 % der Patienten, welche die randomisierten Studien an Patienten mit fokalen Anfällen abschlossen, wurden in die offene Verlängerungsstudie eingeschlossen (n= 1.186). Die in den randomisierten Studien mit Placebo behandelten Patienten wurden über einen Zeitraum von 16 Wochen auf Perampanel umgestellt; daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungsphase (≥ 1 Jahr) an. Die mittlere durchschnittliche Tagesdosis betrug 10,05 mg.

*Primär generalisierte tonisch-klonische Krampfanfälle*
Perampanel wurde in einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie (Studie 332) als Zusatztherapie bei Patienten ab 12 Jahren mit idiopathischer generalisierter Epilepsie und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen etabliert. Geeignete Patienten mit einer Behandlung mit 1 bis 3 Antiepileptika in stabiler Dosierung, bei denen während der 8-wöchigen Baseline-Phase mindestens 3 primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle aufgetreten waren, wurden für eine Behandlung mit Perampanel oder Placebo randomisiert. Die Patientenpopulation umfasste 164 Patienten (Perampanel n= 82, Placebo n= 82). Die Dosis der Patienten wurde über vier Wochen auf eine Zieldosis von 8 mg pro Tag oder zur höchsten verträglichen Dosis auftitriert und die Behandlung wurde mit der letzten Dosis, die am Ende der Titrationsphase erreicht war, für weitere 13 Wochen fortgesetzt. Der Gesamtbehandlungszeitraum betrug 17 Wochen. Das Studienmedikament wurden einmal pro Tag gegeben.

Die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle während des Erhaltungstherapiezeitraums war in der Perampanel-Gruppe signifikant höher (58,0 %) als in der Placebo-Gruppe (35,8 %), p= 0,0059. Die 50 %-Responderrate betrug 22,2 % für die Kombination von Perampanel mit enzyminduzierenden Antiepileptika und 69,4 % für die Kombination von Perampanel mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Die Zahl der Patienten, die Perampanel zusammen mit enzyminduzierenden Antiepileptika einnahmen, war gering (n= 9). Die mediane prozentuale Veränderung der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen pro 28-Tage-Zeitraum war während der Titrations- und Erhaltungstherapiephase (kombiniert) im Verhältnis zur Vorrandomisierung unter Perampanel größer (-76,5 %) als unter Placebo (-38,4 %), p< 0,001. Während der 3-monatigen Erhaltungsphase wurden 30,9 % (25/81) der Patienten, die in den klinischen Studien mit Perampanel behandelt wurden, frei von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, verglichen mit 12,3 % (10/81) unter Placebo.

*Weitere Unterarten von idiopathischen generalisierten Anfällen*
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Perampanel bei Patienten mit myoklonischen Anfällen wurde nicht nachgewiesen. Das verfügbare Datenmaterial ist nicht ausreichend, um Schlüsse zu ziehen.

Die Wirksamkeit von Perampanel bei der Behandlung von Absence-Anfällen wurde nicht nachgewiesen.

In Studie 332 an Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und begleitenden myoklonischen Anfällen wurde bei 16,7 % (4/24) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 13,0 % (3/23) unter Placebo. Bei Patienten mit begleitenden Absence-Anfällen wurde bei 22,2 % (6/27) der mit Perampanel behandelten Patienten Anfallsfreiheit erzielt, verglichen mit 12,1 % (4/33) unter Placebo. Bei 23,5 % (19/81) der Patienten unter Perampanel, verglichen mit 4,9 % (4/81) der Patienten unter Placebo, wurde komplette Anfallsfreiheit erreicht.

*Offene Verlängerungsphase*
Von den 140 Patienten, die Studie 332 abschlossen, traten 114 (81,4 %) in die Verlängerungsphase ein. Die Patienten aus der randomisierten klinischen Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Wochen auf Perampanel umgestellt. Daran schloss sich eine Langzeit-Erhaltungstherapiephase (≥ 1 Jahr) an. In der Verlängerungsphase erhielten 73,7 % (84/114) der Patienten eine modale tägliche Perampanel-Dosis von mehr als 4 bis 8 mg/Tag und 16,7 % (19/114) hatten eine modale Tagesdosis von mehr als 8 bis 12 mg/Tag. Bei 65,9 % (29/44) der Patienten wurde nach 1 Jahr Behandlung während der Verlängerungsphase eine Abnahme der Häufigkeit von primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen von mindestens 50 % beobachtet (gegenüber ihrer Anfallshäufigkeit in der Baseline-Phase vor der Perampanel-Behandlung). Diese Daten stimmten überein mit denen für die prozentuale Veränderung der Anfallshäufigkeit und zeigten, dass die 50 %-Responderrate für primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Allgemeinen über den Zeitraum von etwa Woche 26 bis zum Ende von Jahr 2 stabil war. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Auswertung aller Krampfanfälle und Absenzen vs. myoklonische Anfälle unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gewonnen.

*Umstellung auf eine Perampanel-Monotherapie*
In einer retrospektiven Studie zur klinischen Praxis wurden 51 Patienten mit Epilepsie, die Perampanel als Zusatztherapie erhielten, auf eine Perampanel-Monotherapie umgestellt. Die Mehrheit dieser Patienten hatte eine Vorgeschichte mit fokalen Anfällen. Von diesen Patienten kehrten 14 (27 %) in den Folgemonaten wieder zur Zusatztherapie zurück. 34 Patienten wurden für mindestens 6 Monate nachbeobachtet und 24 dieser Patienten (71 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 6 Monate bei. 10 Patienten wurden für mindestens 18 Monate nachbeobachtet und 3 dieser Patienten (30 %) behielten die Perampanel-Monotherapie für mindestens 18 Monate bei.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Perampanel enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei therapieresistenten Epilepsien (lokalisationsbezogene und altersbezogene epileptische Syndrome) gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die drei zulassungsrelevanten doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien schlossen 143 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Studie 332 schloss 22 Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren ein. Die Ergebnisse bei diesen Jugendlichen waren mit denen der Erwachsenenpopulation vergleichbar.

Eine 19-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit offener Verlängerungsphase (Studie 235) beurteilte die kurzfristigen Wirkungen von Perampanel auf die Kognition (Zieldosis: 8 bis 12 mg einmal täglich) während der Anwendung als Zusatztherapie bei 133 (Perampanel n = 85, Placebo n = 48) jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit nicht ausreichend kontrollierten fokalen Anfällen. Die kognitive Funktion wurde mithilfe des Global Cognition t-Scores des Cognitive Drug Research (CDR) System bewertet. Es handelt sich dabei um einen aus 5 Domänen zusammengesetzten Score, der Folgendes testet: Power of Attention (Aufmerksamkeitsleistung), Continuity of Attention (Aufmerksamkeitsdauer), Quality of Episodic Secondary Memory (Qualität des episodischen Sekundärspeichers), Quality of Working Memory (Qualität des Arbeitsgedächtnisses) und Speed of Memory (Gedächtnisgeschwindigkeit). Die mittlere Veränderung (SD) des CDR System Global Cognition t-Scores gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase (19 Wochen) betrug 1,1 (7,14) in der Placebo-Gruppe und (minus) −1,0 (8,86) in der Perampanel-Gruppe, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den LS-Mittelwert (95 % KI) = (minus) -2,2 (-5,2; 0,8) betrug. Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (p = 0,145). Die Global Cognition t-Scores des CDR-System für Placebo und Perampanel betrugen 41,2 (10,7) bzw. 40,8 (13,0) bei der Ausgangswerterhebung. Bei Patienten, die Perampanel in der offenen Verlängerungsphase erhielten (n = 112), betrug die mittlere Veränderung (SD) des Global Cognition t-Scores des CDR-System gegenüber dem Ausgangswert bis zum Ende der offenen Behandlung (52 Wochen) (minus) -1,0 (9,91). Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant (p = 0,96). Nach bis zu 52 Wochen Behandlung mit Perampanel (n = 114) war keine Wirkung auf das Knochenwachstum zu beobachten. Nach bis zu 104 Wochen Behandlung zeigten sich keine Wirkungen auf Körpergewicht, Körpergröße und sexuelle Entwicklung (n = 114).

In einer unkontrollierten, offenen Studie (Studie 311) wurde das Expositions-Wirksamkeits-Verhältnis von Perampanel als Zusatztherapie bei 180 pädiatrischen Patienten (im Alter von 4 bis 11 Jahren) mit unzureichend kontrollierten fokalen oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen untersucht.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 11 Wochen titriert. Für Patienten, die keine begleitenden CYP3A-induzierenden Antiepileptika (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin und Phenytoin) einnahmen, erfolgte die Titration auf eine Zieldosis von 8 mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis (nicht mehr als 12 mg/Tag); bei Patienten, die begleitend ein CYP3A-induzierendes Antiepileptikum erhielten, erfolgte die Titration auf eine Zieldosis von 12 mg/Tag oder die maximal tolerierte Dosis (nicht mehr als 16 mg/Tag). Die am Ende der Titrationsphase erreichte Perampanel-Dosis wurde 12 Wochen lang beibehalten, sodass bei Abschluss der Kernstudie eine 23-wöchige Gesamtexposition erreicht war. Patienten, die in die Verlängerungsphase eintraten, wurden weitere 29 Wochen lang behandelt; in diesem Fall betrug die Gesamtexpositionsdauer also 52 Wochen.

Bei Patienten mit fokalen Anfällen (n = 148 Patienten) lagen die mediane Veränderung der Anfallshäufigkeit je 28 Tagen, die ≥ 50 %-Responderrate und die Anfallsfreiheitsrate nach 23 Wochen Perampanel-Behandlung bei -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) bzw. 11,5 % (n = 17/148) für alle fokalen Anfälle. Die Behandlungswirkungen in Bezug auf die mediane Verringerung der Anfallshäufigkeit (Wochen 40–52: n = 108 Patienten, -69,4 %), die 50 %-Responderrate (Wochen 40–52: 62,0 %, n = 67/108) und die Anfallsfreiheitsrate (Wochen 40–52: 13,0 %, n = 14/108) hielten nach der 52-wöchigen Perampanel-Behandlung an.

In einer Untergruppe der Patienten mit fokalen Anfällen, bei der sekundär generalisierte Anfälle auftraten (n = 54 Patienten), lagen die entsprechenden Werte bei -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) bzw. 18,5 % (n = 10/54) für sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Die Behandlungswirkungen in Bezug auf die mediane Verringerung der Anfallshäufigkeit (Wochen 40–52: n = 41 Patienten, -73,8 %), die 50 %-Responderrate (Wochen 40–52: 80,5 %, n = 33/41) und die Anfallsfreiheitsrate (Wochen 40–52: 24,4 %, n = 10/41) hielten nach der 52-wöchigen Perampanel-Behandlung an.

Bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (n = 22 Patienten, von denen 19 Patienten 7 bis < 12 Jahre und 3 Patienten 4 bis < 7 Jahre alt waren) lagen die mediane Veränderung der Anfallshäufigkeit je 28 Tagen, die ≥ 50 %-Responderrate und die Anfallsfreiheitsrate bei -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22) bzw. 54,5 % (n = 12/22). Die Behandlungswirkungen in Bezug auf die mediane Verringerung der Anfallshäufigkeit (Wochen 40–52: n = 13 Patienten, -100,0 %), die 50 %-Responderrate (Wochen 40–52: 61,5 %, n = 8/13) und die Anfallsfreiheitsrate (Wochen 40–52: 38,5 %, n = 5/13) hielten nach der 52-wöchigen Perampanel-Behandlung an. Diese Ergebnisse sollten zurückhaltend interpretiert werden, da sie auf einer sehr geringen Anzahl von Patienten beruhen.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Untergruppe von Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) ermittelt (n = 19 Patienten, von denen 17 Patienten 7 bis < 12 Jahre und 2 Patienten 4 bis < 7 Jahre alt waren). Hier lagen die entsprechenden Werte bei -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) bzw. 52,6 % (n = 10/19). Die Behandlungswirkungen in Bezug auf die mediane Verringerung der Anfallshäufigkeit (Wochen 40–52: n = 11 Patienten, -100,0 %), die 50 %-Responderrate (Wochen 40–52: 54,5 %, n = 6/11) und die Anfallsfreiheitsrate (Wochen 40–52: 36,4 %, n = 4/11) hielten nach der 52-wöchigen Perampanel-Behandlung an. Diese Ergebnisse sollten zurückhaltend interpretiert werden, da sie auf einer sehr geringen Anzahl von Patienten beruhen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption

Perampanel wird nach oraler Gabe ohne Anhaltspunkte für einen ausgeprägten First-pass-Metabolismus zügig resorbiert. Die Einnahme von Perampanel-Tabletten zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit hatte keinen Einfluss auf die Plasma-Spitzenkonzentrationen ($C_{max}$) oder die Gesamtexposition ($AUC_{0-inf}$) von Perampanel. Die $T_{max}$ war um etwa 1 Stunde verzögert im Vergleich zur Gabe nach Nahrungskarenz.

Verteilung

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

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

Biotransformation

Perampanel wird durch primäre Oxidation und sequenzielle Glukuronidierung umfangreich metabolisiert. Nach den Ergebnissen von klinischen Studien an gesunden Probanden, denen radioaktiv markiertes Perampanel gegeben wurde, und nach den Ergebnissen von *In-vitro*-Untersuchungen unter Verwendung von rekombinanten humanen CYPs und Lebermikrosomen vom Menschen wird die Metabolisierung von Perampanel in erster Linie durch CYP3A vermittelt.

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

Elimination

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

Linearität/Nicht-Linearität

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von gepoolten Daten aus zwanzig Phase-I-Studien bei gesunden Probanden, die zwischen 0,2 und 36 mg Perampanel entweder als Einzeldosis oder als Mehrfachdosen erhielten, aus einer Phase-II-Studie und fünf Phase-III-Studien bei Patienten mit fokalen Anfällen, die zwischen 2 und 16 mg Perampanel pro Tag erhielten, und aus zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, die zwischen 2 und 14 mg Perampanel pro Tag erhielten, wurde ein lineares Verhältnis zwischen Dosis und Perampanel-Plasmakonzentrationen festgestellt.

Besondere Patientengruppen

*Eingeschränkte Leberfunktion*

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

*Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

*Geschlecht*

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

*Ältere Patienten (ab 65 Jahren)*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit fokalen Anfällen (Alter 12 bis 74 Jahre), und Patienten mit primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (Alter 12 bis 58 Jahre), die in placebokontrollierten klinischen Studien Perampanel in einer Dosierung von bis zu 8 oder 12 mg/Tag erhielten, wurde kein signifikanter Einfluss des Alters auf die Perampanel-Clearance gefunden. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten wird daher nicht als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 4.2).

*Kinder und Jugendliche*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse gepoolter Daten von Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren, von Jugendlichen ab 12 Jahren und von Erwachsenen stieg die Perampanel-Clearance mit zunehmendem Körpergewicht an. Daher ist eine Dosisanpassung bei Kindern im Alter von 4 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel-Interaktionsstudien

*Untersuchung von Arzneimittelinteraktionen in vitro*

*Hemmung arzneimittelmetabolisierender Enzyme*

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

*Induktion arzneimittelmetabolisierender Enzyme*

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten wurden bei maternaltoxischen Dosen nicht der Norm entsprechende Umstände beim Gebären und Säugen beobachtet, und die Anzahl von Totgeburten bei den Nachkommen war erhöht.

Die Entwicklung der Nachkommen im Hinblick auf Verhalten und Fortpflanzung war nicht beeinträchtigt, jedoch wiesen einige Parameter der körperlichen Entwicklung eine gewisse Verzögerung auf, welche wahrscheinlich eine Folge der auf die Pharmakologie von Perampanel zurückzuführenden ZNS-Wirkungen ist. Die Plazentagängigkeit war relativ gering; höchstens 0,09 % der verabreichten Dosis wurden im Fötus gefunden.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Perampanel-ratiopharm 2 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Perampanel-ratiopharm 4 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Perampanel-ratiopharm 6 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Eisen(III)-oxid (E 172)

Perampanel-ratiopharm 8 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Perampanel-ratiopharm 10 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen()-hydroxid-oxid-Hydrat (E 172)

Perampanel-ratiopharm 12 mg Filmtabletten
Polyvinylalkohol
Titandioxid (E 171)
Macrogol 4000
Talkum
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Perampanel-ratiopharm 2 mg*
OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder Einzeldosisblisterpackungen mit 7, 28, 30 bzw. 7 × 1, 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 98 × 1 Filmtablette.

*Perampanel-ratiopharm 4 mg*
OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder Einzeldosisblisterpackungen mit 28, 30 bzw. 7 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 98 × 1 Filmtablette.

*Perampanel-ratiopharm 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg*
OPA/Alu/PVC-Aluminium-Blisterpackungen oder Einzeldosisblisterpackungen mit 28, 30 bzw. 28 × 1, 30 × 1, 98 × 1 Filmtablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

# Perampanel-ratiopharm Filmtabletten

ratiopharm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7014392.00.00
7014393.00.00
7014394.00.00
7014395.00.00
7014396.00.00
7014397.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. November 2025

## 10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig