

Fycompa®
perampanel

United Medical Ltda.

Comprimido revestido
2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Fycompa®
perampanel

APRESENTAÇÕES

Comprimidos Revestidos

Fycompa® é apresentado como comprimidos revestidos contendo 2, 4, 6 e 8 mg de perampanel em embalagens de 28 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém: 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg de perampanel.

Excipientes:

Núcleo do comprimido de 2mg e 4mg: lactose monoidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, estearato de magnésio.

Núcleo do comprimido de 6mg e 8mg: lactose monoidratada, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio.

Filme de revestimento (comprimidos de 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg): hipromelose 2910, talco, macrogol 8000, dióxido de titânio (E171), corantes*.

*Os corantes são:

- Comprimido de 2 mg: óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.
- Comprimido de 4 mg e 6 mg: óxido de ferro vermelho.
- Comprimido de 8 mg: óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fycompa® é um medicamento indicado para o tratamento de convulsões de início parcial com ou sem convulsões secundariamente generalizadas em pacientes com epilepsia de 12 anos de idade ou mais.

Fycompa® é um medicamento indicado para o tratamento adjuvante de convulsões de início parcial com ou sem convulsões secundariamente generalizadas em pacientes com epilepsia de 12 anos de idade ou mais.

Fycompa® é um medicamento indicado para o tratamento adjuvante de convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, em pacientes com epilepsia de 12 anos de idade ou mais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Convulsões de Início Parcial

A eficácia do perampanel em convulsões de início parcial foi estabelecida em três terapias adjuvantes de 19 semanas, randomizadas, duplo-cegas, controladas por placebo, multicêntricas em pacientes adultos e adolescentes. Os indivíduos tiveram crises parciais com ou sem generalização secundária e não foram adequadamente controladas com um a três drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes. Durante um período basal de 6 semanas, os indivíduos foram obrigados a ter mais de cinco convulsões, sem período de convulsões superior a 25 dias. Nestes três ensaios, os indivíduos tiveram uma duração média de epilepsia de aproximadamente 21,06 anos. Entre 85,3% e 89,1% dos pacientes que estavam tomando dois a três DAEs concomitantes com ou sem estimulação concomitante do nervo vago.

Dois estudos (estudos 304 e 305) compararam doses de perampanel 8 e 12 mg/dia com placebo e o terceiro estudo (estudo 306) comparou doses de perampanel 2, 4 e 8 mg/dia com placebo. Em todos os três ensaios, após um período de referência de 6 semanas para estabelecer a frequência de convulsão basal antes da randomização, os indivíduos foram randomizados e titulados para a dose randomizada. Durante o período de titulação nos três ensaios, o tratamento foi iniciado com 2 mg/dia e aumentado em incrementos semanais de 2 mg/dia para a dose alvo. Indivíduos que experimentaram eventos adversos intoleráveis puderam permanecer na mesma dose ou ter sua dose reduzida

para a dose previamente tolerada. Em todos os três ensaios, o período de titulação foi seguido por um período de manutenção que durou 13 semanas, durante o qual os pacientes permaneceram em uma dose estável de perampanel. Uma redução na frequência de crises de 28 dias (período de referência para a fase de tratamento com dupla ocultação) em comparação com o grupo placebo foi a variável primária nos três ensaios. Foi observado um efeito estatisticamente significativo com o tratamento com perampanel em doses de 4 mg/dia (Estudo 306), 8 mg/dia (Estudos 304, 305 e 306) e 12 mg/dia (Estudos 304 e 305). A taxa de resposta de 50% foi o ponto final secundário principal. As taxas de respostas combinadas foram placebo 19%, 4 mg 29%, 8 mg 35% e 12 mg 35%. Estes estudos mostram que a administração diária de perampanel em doses de 4 mg a 12 mg foram significativamente mais eficazes do que o placebo como tratamento adjuvante nesta população.

Dados de estudos controlados por placebo e abertos demonstram que uma melhora clinicamente significativa no controle das crises, independentemente da terapia de base, é observada com uma dose diária de perampanel de 4 mg e esse benefício aumenta quando a dose é aumentada para 12 mg/dia. Isso é corroborado pela modelagem PK/PD que mostra uma relação inversa entre a concentração plasmática no estado estacionário do perampanel e a frequência de convulsões. Uma redução clinicamente significativa na frequência de convulsões em relação ao placebo foi alcançada logo na segunda semana de dosagem quando os pacientes alcançaram uma dose diária de 4 mg. Pacientes que apresentaram subtipos de convulsões graves (convulsões parciais complexas mais generalização secundária) antes da randomização, doses de 4 a 12 mg/dia foram associadas a maiores reduções percentuais medianas (22 a 39% em perampanel versus 8 a 18% com placebo) e maiores taxas de resposta (36 a 42% no perampanel versus 17 a 29% de placebo).

Os três estudos principais de fase 3 controlados com placebo, em dupla ocultação, incluíram 143 adolescentes entre as idades de 12 e 18 anos. Os resultados nestes adolescentes foram semelhantes aos observados na população adulta.

Estudo de extensão de rótulo aberto

Noventa e sete por cento dos pacientes que completaram os ensaios randomizados foram incluídos no estudo de extensão aberta (n = 1186). Os pacientes do estudo randomizado foram convertidos em perampanel por 16 semanas, seguidos por um período de manutenção de longo prazo (≥ 1 ano). Noventa e um por cento (n = 1084) dos pacientes atingiram 10 ou 12 mg durante o estudo. A dose média diária foi de 10,05 mg.

Conversão para monoterapia

Em um estudo retrospectivo da prática clínica, 51 pacientes com epilepsia que receberam perampanel como tratamento adjuvante se converteram em monoterapia com perampanel. A maioria desses pacientes apresentava história de crises parciais. Destes, 14 pacientes (27%) foram revertidos para terapia adjuvante nos meses seguintes. Trinta e quatro (34) pacientes foram acompanhados por pelo menos 6 meses e, destes, 24 pacientes (71%) permaneceram em monoterapia com perampanel por pelo menos 6 meses. Dez (10) pacientes foram acompanhados por pelo menos 18 meses e, destes, 3 pacientes (30%) permaneceram em monoterapia com perampanel por pelo menos 18 meses.

Convulsões Tônico-Clônicas Generalizadas Primárias (CTCG)

A eficácia do perampanel como terapia adjunta em pacientes com 12 anos de idade ou mais com epilepsia generalizada idiopática que experimentaram crises tônico-clônicas generalizadas primárias foi estabelecida em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 78 locais em 16 países. Os pacientes elegíveis com uma dose estável de 1 a 3 DAE experimentando pelo menos 3 crises tônico-clônicas generalizadas primárias durante o período basal de 8 semanas foram randomizados para perampanel ou placebo. A população incluiu 162 pacientes (perampanel N = 81, placebo N = 81). Os pacientes foram titulados durante quatro semanas para uma dose alvo de 8 mg por dia ou a dose mais elevada tolerada e tratados durante um período adicional de 13 semanas com o último nível de dose atingido no final do período de titulação. O período total de tratamento foi de 17 semanas. O medicamento do estudo foi administrado uma vez por dia.

O parâmetro primário de eficácia foi a alteração percentual da linha de referência na frequência das convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias, por 28 dias, durante o tratamento. O critério para significância estatística foi $p < 0,05$. Uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de convulsão foi observada com o perampanel em comparação com o placebo. A taxa de resposta de 50% foi o ponto final secundário principal. A taxa de resposta combinada foi significativamente maior no grupo perampanel (58%) do que no placebo (35,8%). Durante o período de manutenção de 3 meses, 30,9% dos pacientes tratados com perampanel versus 12,3% dos pacientes com placebo estavam livres de convulsões do CTCG.

A percentagem de pacientes que atingiram uma redução $\geq 50\%$ na frequência das crises durante o período de dosagem estável foi também estatisticamente significativa com o perampanel, em comparação com o placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOCOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antiepiléticos, outros antiepiléticos, código ATC: N03AX22.

Mecanismo de ação

O perampanel é um antagonista seletivo não competitivo do receptor glutamato ionotrópico ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) nos neurônios pós-sinápticos. Glutamato é um neurotransmissor primário excitatório no sistema nervoso central e está envolvido em um número de distúrbios neurológicos causados por superexcitação neuronal. Acredita-se que a ativação dos receptores AMPA pelo glutamato seja responsável pela transmissão excitatória sináptica mais rápida no cérebro. Em estudos in vitro, perampanel não competiu com AMPA pela ligação ao receptor AMPA, mas a ligação do perampanel foi deslocada pelos antagonistas não competitivos do receptor AMPA, indicando que perampanel é um antagonista não competitivo do receptor AMPA. In vitro, perampanel inibiu o aumento do cálcio intracelular induzido por AMPA (mas não induzido por NMDA). In vivo, perampanel prolongou significativamente a latência de convulsão em um modelo de convulsão induzido por AMPA. O mecanismo preciso pelo qual perampanel exerce seus efeitos antiepiléticos em humanos não foi completamente elucidado.

Efeitos farmacodinâmicos

Uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) foi realizada baseada nos dados agrupados dos 3 estudos de eficácia para convulsões de início parcial. Adicionalmente, uma análise farmacocinética-farmacodinâmica (eficácia) foi realizada em um estudo de eficácia para convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias. Em ambas as análises, a exposição ao perampanel está correlacionada com a redução na frequência de convulsão.

Desempenho psicomotor

Doses únicas e múltiplas de 8 mg e 12 mg prejudicaram o desempenho psicomotor em voluntários saudáveis de forma relacionada à dose. Os efeitos do perampanel sobre tarefas complexas tais como habilidade para dirigir foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos prejudiciais do álcool. O teste de desempenho psicomotor retornou à linha de base dentro de 2 semanas da interrupção da dose de perampanel.

Função cognitiva

Em um estudo com voluntários saudáveis para avaliar os efeitos de perampanel no estado de alerta e memória, usando uma bateria padrão de avaliações, não foram encontrados efeitos de perampanel após doses únicas ou múltiplas de perampanel até 12 mg/dia.

Alerta e humor

Os níveis de alerta (estímulos excitação) diminuíram, de maneira relacionada à dose, em pacientes saudáveis que receberam perampanel de 4 a 12 mg/dia. Houve alteração de humor somente com a dose de 12 mg/dia; estas alterações de humor foram pequenas e refletiram em uma diminuição no estado de alerta, em geral. Doses múltiplas de perampanel de 12 mg/dia também aumentaram os efeitos de álcool na vigilância e alerta, e aumentaram os níveis de raiva, confusão e depressão - avaliado usando a escala de pontuação de Perfil de Estado de Humor de 5 Pontos.

Eletrofisiologia cardíaca

Perampanel não prolongou o intervalo QTc quando administrado em doses diárias de até 12 mg/dia, e não teve um efeito relacionado à dose, ou clinicamente importante, sobre a duração QRS.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de perampanel foi estudada em sujeitos de pesquisa adultos saudáveis (faixa etária 18 a 79), adultos e adolescentes com convulsões de início parcial, e convulsões tônico-clônicas generalizadas primária, adultos com doença de Parkinson, adultos com neuropatia diabética, adultos com esclerose múltipla, e sujeitos de pesquisa com insuficiência hepática.

A farmacocinética do perampanel é semelhante quando utilizada em monoterapia ou como adjuvante terapêutico para o tratamento de crises parciais (na ausência de sintomas moderados ou concomitantes indutores fortes de CYP3A4).

Absorção

O perampanel é rápida e completamente absorvido após administração oral com metabolismo de primeira-passagem desprezível (biodisponibilidade absoluta está aproximadamente na faixa 87-116%). O alimento não afeta a extensão da absorção, mas diminui a velocidade de absorção.

O tempo médio para atingir o pico de exposição (t_{max}) variou de 0,5 a 2,5 horas sob condição de jejum. A administração concomitante de comprimidos de perampanel com uma refeição rica em gorduras não teve impacto no pico de exposição plasmática (C_{max}) ou exposição total (AUC_{0-inf}) do perampanel. O t_{max} foi atrasado em aproximadamente 1 hora comparado àquele sob condições de jejum.

Proporcionalidade de dose

Em pacientes de pesquisa saudáveis, as concentrações plasmáticas de perampanel aumentaram em proporção direta às doses administradas ao longo da faixa de 2 a 12 mg. Em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes com convulsões de início parcial recebendo perampanel até 16 mg/dia e pacientes com convulsão tônico-clônica generalizada primária recebendo perampanel até 14 mg/dia em estudos clínicos, uma relação linear foi encontrada entre a dose e as concentrações plasmáticas de perampanel.

Distribuição

Dados dos estudos *in vitro* indicam que perampanel está aproximadamente 95% ligado às proteínas plasmáticas. Estudos *in vitro* mostram que perampanel não é um substrato ou inibidor significativo dos polipeptídeos transportadores orgânicos aniônicos (OATP) 1B1 e 1B3, transportadores orgânicos aniônicos (OAT) 1, 2, 3, e 4, transportadores orgânicos catiônicos (OCT) 1, 2, e 3, e as P-glicoproteínas transportadoras de efluxo e Proteínas de Resistência de Câncer de Mama (BCRP).

Metabolismo

O perampanel é extensivamente metabolizado via oxidação primária e glucuronidação sequencial. O metabolismo oxidativo primário é mediado pelo CYP3A4 baseado nos resultados dos estudos *in vitro* usando CYPs recombinantes humanas e microsossomos hepáticos humanos.

Após a administração de perampanel radiomarcado, somente traços dos metabólitos de perampanel foram observados no plasma.

Eliminação

Após a administração de uma dose de perampanel radiomarcado a 8 pacientes de pesquisa idosos saudáveis, 30% da radioatividade recuperada foi encontrada na urina e 70% nas fezes. Na urina e fezes, a radioatividade recuperada foi primariamente composta de uma mistura de metabólitos oxidativos e conjugados. Em uma análise de farmacocinética populacional de dados agrupados de 19 estudos de Fase 1, o tempo de meia vida ($t_{1/2}$) médio de perampanel foi 105 horas. Quando administrado em combinação com o indutor forte do CYP3A carbamazepina, a $t_{1/2}$ média foi 25 horas.

Início de Ação

Com base em dados de concentração de plasma, obtidos de indivíduos saudáveis, a dose de perampanel de 4 mg (com titulação), cerca de 85% da concentração média de perampanel em estado estável é alcançada no início da segunda semana de tratamento com 4 mg/dia, e 97% da concentração média de perampanel são atingidos no início da terceira semana de tratamento com 4 mg/dia.

Farmacocinética em Populações Especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética de perampanel após uma dose única de 1 mg foi avaliada em 12 pacientes de pesquisa com insuficiência hepática leve a moderada (Child-Pugh A e B, respectivamente) comparada com 12 pacientes de pesquisa saudáveis, demograficamente correspondentes. O clearance médio aparente de perampanel não ligado em sujeitos com insuficiência hepática leve foi de 188 mL/min versus 338 mL/min em controles correspondentes. Em sujeitos com insuficiência hepática moderada os valores médios foram 120 mL/min versus 392 mL/min em controles correspondentes. A $t_{1/2}$ foi mais longa em sujeitos com insuficiência hepática leve (306 horas vs 125 horas) e moderada (295 horas vs 139 horas) comparado aos sujeitos saudáveis correspondentes.

Insuficiência renal

A farmacocinética de perampanel não foi formalmente avaliada em pacientes com insuficiência renal. O perampanel é eliminado quase que exclusivamente pelo metabolismo seguido por rápida excreção de metabólitos; somente traços de metabólitos de perampanel são observados no plasma. Em uma análise de farmacocinética populacional dos pacientes com convulsões de início parcial e convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias tendo clearance de

creatinina variando de 19,5 a 340 mL/min e recebendo perampanel até 16 mg/dia em estudos clínicos, o clearance de perampanel não foi influenciado pelo clearance de creatinina.

Gênero

Em uma análise farmacocinética populacional de pacientes com convulsões de início parcial que receberam perampanel até 16 mg/dia e pacientes com convulsão tônico-clônicas generalizadas primárias que receberam perampanel até 14 mg/dia em ensaios clínicos, depuração do perampanel em mulheres (0,663 L/horas) foi 19,6% menor que nos homens (0,800 L/hora).

Geriátrico (65 anos de idade e acima)

Em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes com convulsões de início parcial e convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias variando em idade, de 12 a 74 anos, e, recebendo perampanel até 8 ou 16 mg/dia em estudos clínicos placebo-controlados, não foi encontrado efeito significativo da idade sobre o clearance de perampanel.

População pediátrica (4 anos de idade e acima)

Numa análise farmacocinética populacional de dados agrupados de pacientes pediátricos, adolescentes e adultos nos estudos clínicos de Fase 1, 2 e 3, a farmacocinética em indivíduos pediátricos foi comparável à de adolescentes e adultos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente.

Pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

REAÇÕES PSIQUIÁTRICAS E COMPORTAMENTAIS SÉRIAS

Reações adversas psiquiátricas e comportamentais graves ou potencialmente fatais, incluindo agressão, hostilidade, irritabilidade, raiva e ideação e ameaças homicidas, foram relatadas em pacientes que tomaram perampanel.

Monitore os pacientes quanto a essas reações, bem como alterações de humor, comportamento ou personalidade que não são típicos para o paciente, particularmente durante o período de titulação e em doses mais altas. Fycompa® deve ser reduzido se esses sintomas ocorrerem e deve ser descontinuado imediatamente se os sintomas forem graves ou se estiverem piorando.

Nos ensaios clínicos controlados de ataque parcial, reações adversas relacionadas à hostilidade e à agressão ocorreram em 12% e 20% dos pacientes randomizados para receber Fycompa® nas doses de 8 mg e 12 mg por dia, respectivamente, em comparação com 6% dos pacientes no grupo placebo. Estes efeitos estavam relacionados com a dose e geralmente apareciam nas primeiras 6 semanas de tratamento, embora novos eventos continuassem a ser observados em mais de 37 semanas. Os pacientes tratados com Fycompa® sofreram mais reações adversas relacionadas com a hostilidade e a agressão que foram graves, severas e conduziram à redução da dose, interrupção e descontinuação com maior frequência do que os pacientes tratados com placebo.

Em geral, em ensaios clínicos de crise de início parcial controlados por placebo, os eventos neuropsiquiátricos foram relatados com mais frequência em pacientes tratados com Fycompa® do que em pacientes que receberam placebo. Esses eventos incluíam irritabilidade, agressividade, raiva e ansiedade, que ocorreram em 2% ou mais dos pacientes tratados com Fycompa® e duas vezes mais do que nos pacientes tratados com placebo. Outros sintomas que ocorreram com o Fycompa® e foram mais comuns do que com placebo incluíam beligerância, labilidade afetada, agitação e agressão física. Alguns desses eventos foram relatados como graves e potencialmente fatais. Ideação homicida e/ou ameaça foram exibidas em 0,1% de 4.368 pacientes tratados com Fycompa® em estudos controlados e abertos, incluindo ensaios não epiléticos. Ideação homicida e/ou ameaça também foram relatadas após a comercialização em pacientes tratados com Fycompa®.

Nos ensaios clínicos de crises parciais, esses eventos ocorreram em pacientes com e sem histórico psiquiátrico prévio, comportamento agressivo prévio ou uso concomitante de medicamentos associados à hostilidade e agressão. Alguns pacientes apresentaram piora de suas condições psiquiátricas pré-existentes. Pacientes com distúrbios psicóticos ativos e distúrbios afetivos recorrentes instáveis foram excluídos dos ensaios clínicos. A combinação de álcool e Fycompa® piorou significativamente o humor e aumentou a raiva. Os pacientes que tomam Fycompa® devem evitar o uso de álcool.

Eventos psiquiátricos e comportamentais graves semelhantes foram observados no ensaio clínico primário de crise tônico-clônica generalizada.

Em voluntários saudáveis que tomaram Fycompa®, os eventos psiquiátricos observados incluíram paranoia, humor eufórico, agitação, raiva, alterações do estado mental e estado de desorientação/confusional.

Nos ensaios não epiléticos, os eventos psiquiátricos que ocorreram em pacientes tratados com perampanel mais frequentemente do que os pacientes tratados com placebo incluíram desorientação, desilusão e paranoia.

No cenário pós-comercialização, houve relatos de psicose (psicose aguda, alucinações, delírios, paranoia) e delirium (delírio, estado confusional, desorientação, comprometimento da memória) em pacientes tratados com Fycompa®.

Pacientes, seus cuidadores e familiares devem ser informados de que o Fycompa® pode aumentar o risco de eventos psiquiátricos. Os pacientes devem ser monitorados durante o tratamento e por pelo menos 1 mês após a última dose de Fycompa® e, especialmente, ao tomar doses mais altas e durante as primeiras semanas iniciais de terapia medicamentosa (período de titulação) ou em outros momentos de aumento da dose. A dose de Fycompa® deve ser reduzida se esses sintomas ocorrerem. Descontinuar permanentemente o Fycompa® caso persistam os sintomas ou comportamentos psiquiátricos graves ou agravantes e encaminhar para avaliação psiquiátrica.

Agressividade, perturbação psicótica

Comportamento agressivo e hostil foi relatado em pacientes recebendo terapia com perampanel. Em estudos clínicos, agressão, raiva, irritabilidade e perturbação psicótica foram relatadas mais frequentemente em doses mais altas. A maioria dos eventos relatados foi leve ou moderado e os pacientes se recuperaram espontaneamente ou com ajuste de dose. Entretanto, pensamento de injúria a outros, agressão física ou comportamento ameaçador foram observados em alguns pacientes (< 1% nos estudos clínicos de perampanel). Foi comunicada a ocorrência de ideação homicida em pacientes. Pacientes e cuidadores devem ser aconselhados para alertar o profissional de saúde imediatamente se forem notadas alterações significantes no humor ou padrões de comportamento. A dose de perampanel deve ser reduzida se tais sintomas ocorrerem e deve ser descontinuada imediatamente se os sintomas forem graves.

Ideação suicida

Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepiléticos incluindo perampanel. Uma meta-análise dos estudos clínicos randomizados placebo-controlados de medicamentos antiepiléticos também mostraram um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um risco aumentado para perampanel.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamentos suicidas e deve ser considerado o tratamento apropriado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser aconselhados a buscar ajuda médica se emergirem tal comportamento.

Transtornos nervosos

Fycompa® pode causar tontura e sonolência e, portanto, pode influenciar a habilidade para dirigir ou usar máquinas.

Contraceptivos orais

Em doses de 12 mg/dia, Fycompa® pode diminuir a efetividade dos contraceptivos hormonais contendo progestativos, nestas circunstâncias, recomendam-se outras formas não hormonais de contracepção durante a utilização de Fycompa®.

Retirada de Medicamentos Antiepiléticos

Existe o potencial de aumento da frequência de crises em pacientes com distúrbios convulsivos quando os medicamentos antiepiléticos são retirados abruptamente e, portanto, geralmente é recomendada uma retirada gradual. O perampanel tem uma meia-vida de aproximadamente 105 horas, de modo que os níveis sanguíneos caem gradualmente, mesmo após a interrupção abrupta. Nos ensaios clínicos de epilepsia, o perampanel foi retirado sem titulação baixa. A retirada imediata do perampanel como resposta a eventos adversos pode ser considerada.

Quedas

Parece haver um risco aumentado de quedas, particularmente nos idosos; a razão subjacente não é clara e pode em parte estar relacionada às doenças subjacentes estudadas.

Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS)/Hipersensibilidade Multiórgãos e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)

Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS), também conhecida como hipersensibilidade a múltiplos órgãos, e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) foram relatadas em pacientes que tomavam drogas antiepiléticas, incluindo perampanel. O DRESS e a SSJ podem ser fatais ou ameaçarem a vida. O DRESS normalmente, embora não exclusivamente, apresenta febre, erupção cutânea, linfadenopatia e/ou inchaço

facial, em associação com o envolvimento de outros órgãos, como hepatite, nefrite, anormalidades hematológicas, miocardite ou miosite, às vezes lembrando uma infecção viral aguda. A eosinofilia está frequentemente presente. Como esse distúrbio é variável em sua expressão, outros sistemas de órgãos não mencionados aqui podem estar envolvidos. É importante notar que manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes mesmo que a erupção cutânea não seja evidente. Os sintomas de SSJ incluem tipicamente, entre outros sintomas, descolamento da pele (necrose epidérmica/bolha) < 10%, pele eritematosa (confluente), progressão rápida, lesões em alvo atípicas e dolorosas e/ou máculas purpúricas em ampla disseminação ou eritema grande (confluente), envolvimento bolhoso/erosivo de mais de 2 membranas mucosas. Se surgirem sinais e sintomas indicativos destas reações, o tratamento com perampanel deve ser interrompido imediatamente e considerar-se uma alternativa de tratamento (conforme for adequado).

Se o paciente desenvolver uma reação grave, como SSJ ou DRESS, com a utilização de perampanel, o tratamento com perampanel não pode, em momento algum, ser reiniciado.

Atenção: Contém lactose:

Comprimido de 2 mg contém 78,5 mg de lactose.

Comprimido de 4 mg contém 157,0 mg de lactose.

Comprimido de 6 mg contém 151,0 mg de lactose.

Comprimido de 8 mg contém 149,0 mg de lactose.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Fycompa® contém lactose, portanto os pacientes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou mal absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Potencial de abuso

Deve-se tomar cuidado em pacientes com uma história de abuso de substâncias e o paciente deve ser monitorado para os sintomas de abuso de perampanel.

O abuso deste medicamento pode causar dependência.

Medicamentos antiepiléticos concomitantes indutores do CYP 3A

As taxas de resposta após a adição de perampanel em doses fixas foram mais baixas quando os pacientes receberam medicamentos antiepiléticos concomitantes indutores da enzima CYP3A (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) quando comparado às taxas de resposta em pacientes que receberam medicamentos antiepiléticos concomitantes não indutores de enzimas. As taxas de respostas de 50% nos grupos de 4 mg, 8 mg e 12 mg foram respectivamente, 23,0%, 31,5%, e 30,0% em combinação com medicamentos antiepiléticos indutores de enzimas e foram 33,3%, 46,5% e 50,0% quando perampanel foi dado em combinação com medicamentos antiepiléticos não indutores de enzimas. A resposta do paciente deve ser monitorada quando eles estiverem trocando medicamentos antiepiléticos concomitantes não indutores de enzimas para medicamentos indutores de enzimas e vice-versa. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade individual, a dose pode ser aumentada ou diminuída em 2 mg de cada vez.

Outros medicamentos concomitantes (não antiepiléticos) indutores ou inibidores do citocromo P450

Os pacientes devem ser monitorados de perto para a tolerabilidade e resposta clínica quando adicionar ou remover indutores ou inibidores do citocromo P450, pois os níveis plasmáticos de perampanel podem ser diminuídos ou aumentados; a dose de perampanel podem necessitar ser ajustadas apropriadamente.

Hepatotoxicidade

Foram notificados casos de hepatotoxicidade (principalmente enzima hepática aumentada) com perampanel em combinação com outros fármacos antiepiléticos. Caso se observe um aumento das enzimas hepáticas, deve considerar-se a monitorização da função hepática.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática, cuja frequência deverá ser determinada pelo médico de acordo com a condição clínica do paciente.

Monoterapia

Não há dados relativos aos efeitos da retirada de medicamentos antiepiléticos concomitantes para alcançar a monoterapia com perampanel.

Dados de segurança pré-clínicos

Reações adversas não observadas nos estudos clínicos, mas vistas em animais em níveis de exposição similares aos níveis de exposição clínicos e com possível relevância para uso clínico foram como segue:

Nos estudos de fertilidade em ratos, ciclos de estro prolongados e irregulares foram observados na dose máxima tolerada (30 mg/kg) em fêmeas; entretanto, estas alterações não afetam a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial. Não houve efeitos sobre a fertilidade dos machos.

A excreção no leite materno foi medida em ratos 10 dias após o parto. Os níveis atingiram o máximo em uma hora e foram 3,65 vezes os níveis no plasma.

Em um estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, foram observadas condições anormais de parto e amamentação em doses tóxicas para a mãe, e o número de natimortos foi aumentado na prole. Desenvolvimento comportamental e reprodutivo da prole não foi afetado, mas alguns parâmetros do desenvolvimento físico mostraram algum atraso, que é provavelmente secundário aos efeitos no SNC baseados na farmacologia de perampanel. A transferência pela placenta foi relativamente baixa; 0,09% ou menos da dose administrada foi detectada no feto.

Dados não clínicos revelam nenhum dano especial para humanos baseado nos estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. A administração das doses máximas toleradas a ratos e macacos resultou em sinais clínicos no SNC baseado na farmacologia e diminuição do peso corporal terminal. Não houve alterações diretamente atribuíveis ao perampanel na patologia clínica ou histopatologia.

Experiência de pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de Fycompa®. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Dermatológico: Reação a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS).

Psiquiatria: psicose aguda, alucinações, transtornos delirantes, paranoia, delírio, estado confusional, desorientação, comprometimento da memória

Fertilidade

No estudo de fertilidade em ratos, ciclos de estro prolongados e irregulares foram observados na dose alta (30 mg/kg) em fêmeas; entretanto, estas alterações não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento embrionário inicial. Não houve efeitos na fertilidade dos machos. O efeito de perampanel sobre a fertilidade humana não foi estabelecido.

Mulheres com potencial de engravidar e contracepção em homens e mulheres

O perampanel não é recomendado em mulheres de potencial de engravidar não usando contracepção a menos que claramente necessário. Fycompa pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais contendo progestativos. Por esse motivo, recomenda-se uma forma não hormonal de contracepção adicional.

Gravidez**Categoria C**

Não há estudos adequados e controlados em mulheres grávidas. Há quantidade limitada de dados (menos que 300 resultados de gravidez) do uso de perampanel em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram nenhum efeito teratogênico em ratos ou coelhos, mas embriotoxicidade foi observada em ratos em doses tóxicas para a mãe. O perampanel não é recomendado durante a gravidez.

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.8**Amamentação**

Estudos em ratos amamentando mostraram excreção de perampanel e/ou seus metabólitos no leite. Não se sabe se perampanel é excretado no leite humano. Um risco para os recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada quanto à descontinuação da amamentação ou à descontinuação/abstenção da terapia com perampanel levando em consideração o benefício da amamentação para o bebê e o benefício da terapia para a mulher.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico.**Efeitos na habilidade de dirigir e usar máquinas**

O perampanel tem influência moderada sobre a habilidade de dirigir e usar máquinas.

O perampanel pode causar tontura e sonolência e, portanto, pode influenciar a habilidade de dirigir ou usar máquinas. Os pacientes são aconselhados a não dirigirem um veículo, operarem maquinário complexo ou envolverem-se em

outras atividades potencialmente perigosas até que saibam se perampanel afeta sua habilidade para realizar estas tarefas.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas, particularmente no início do tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém o(s) corante(s):

Comprimido de 2 mg: óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

Comprimido de 4 mg e 6 mg: óxido de ferro vermelho.

Comprimido de 8 mg: óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos de Interação de Drogas

Avaliação *In Vitro* de Interações de Drogas

Inibição de Enzima Metabolizadora de Droga

Em microsossomos hepáticos humanos, perampanel (30 µmol/L) teve um efeito inibitório fraco sobre CYP2C8 e UGT1A9 entre os principais CYPs e UGTs hepáticos.

Indução de Enzima Metabolizadora de Droga

Comparado com controles positivos (incluindo fenobarbital, rifampicina), perampanel demonstrou induzir fracamente CYP2B6 (30 µmol/L) e CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/L) entre os principais CYPs e UGTs hepáticos em hepatócitos humanos cultivados.

O perampanel não é considerado um indutor ou inibidor forte das enzimas do citocromo P450 ou UGT.

Contraceptivos orais

Em mulheres sadias recebendo 12 mg (mas não 4 ou 8 mg/dia) por 21 dias, perampanel mostrou diminuir a exposição ao levonorgestrel de um contraceptivo oral combinado. Os valores médios de C_{max} e AUC foram diminuídos em 40% enquanto a AUC do etinilestradiol não foi afetada por perampanel 12 mg e a C_{max} diminuiu em 18%. Portanto, a possibilidade de eficácia diminuída de contraceptivos orais contendo progestina deve ser considerada para mulheres que precisam de perampanel 12 mg/dia e um método confiável adicional (dispositivo intrauterino (DIU), preservativo) deve ser usado.

Interações entre perampanel e outras drogas antiepiléticas:

Interações potenciais entre perampanel (até 16 mg uma vez ao dia) e outras drogas antiepiléticas (DAEs) foram avaliadas em estudos clínicos e analisadas nas análises de PK de dados agrupados de estudos de Fase 3 para a influência do perampanel na exposição a DAEs concomitantes e de dados agrupados dos estudos de Fase 1, 2 e 3 para a influência das DAEs concomitantes na exposição ao perampanel. O efeito dessas interações na concentração de estado estacionário médio é resumido na tabela a seguir.

DAE coadministrada	Influência da DAE na concentração de Fycompa®	Influência de Fycompa® na concentração do DAE ^{a)}
carbamazepina	Diminuição em 3 vezes	Diminuição <10%
clobazam	Sem influência	Diminuição <10%
clonazepam	Sem influência	Sem influência
lamotrigina	Sem influência	Diminuição <10%
levetiracetam	Sem influência	Sem influência
oxcarbazepina	Diminuição em 2 vezes	Aumento de 35% ^{b)}
fenobarbital	Diminuição de 20%	Sem influência
fenitoína	Diminuição em 2 vezes	Sem influência
topiramato	Diminuição de 20%	Sem influência

ácido valpróico	Sem influência	Diminuição <10%
zonisamida	Sem influência	Sem influência

- a) Examinado apenas nos estudos de crises parciais
b) Metabólito ativo monohidroxicarbazepina não foi avaliado.

Algumas drogas antiepiléticas conhecidas como indutoras de enzimas (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) mostraram aumentar o clearance de perampanel e consequentemente diminuir a concentração plasmática de perampanel.

A carbamazepina, um conhecido indutor enzimático potente, reduziu os níveis de perampanel em dois-terços em um estudo realizado em sujeitos saudáveis.

Um resultado similar foi visto em uma análise farmacocinética populacional de pacientes com convulsões de início parcial recebendo perampanel até 16 mg/dia e os pacientes com convulsão tônico-clônica generalizada primária recebendo perampanel até 8 mg/dia em estudos clínicos controlados por placebo. O clearance total de Fycompa® foi aumentado quando administrado com carbamazepina (3 vezes), fenitoína (2 vezes) e oxcarbazepina (2 vezes), que são conhecidos indutores de enzimas do metabolismo. Este efeito deve ser levado em consideração e gerenciado quando adicionar ou retirar estas drogas antiepiléticas do regime de tratamento de um paciente.

Em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes com convulsão de início parcial recebendo Fycompa® até 12 mg/dia em estudos clínicos controlados por placebo, Fycompa® não afetou de uma maneira clinicamente relevante o clearance de clonazepam, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, topiramato, zonisamida, carbamazepina, clobazam, lamotrigina e ácido valpróico, com a maior dose de perampanel avaliada (12 mg/dia).

Na análise de farmacocinética da população de epilepsia, verificou-se que o perampanel diminuiu o clearance de oxcarbazepina em 26%. Oxcarbazepina é rapidamente metabolizada pela enzima redutase citossólica ao metabólito ativo, monohidroxicarbazepina. O efeito de perampanel nas concentrações de monohidroxicarbazepina é desconhecido.

Perampanel é dosado ao efeito clínico independente de outras DAEs.

Efeito de perampanel sobre substratos do CYP3A4

Em sujeitos saudáveis, Fycompa® (6 mg uma vez ao dia por 20 dias) diminuiu a AUC do midazolam em 13%. Uma diminuição maior na exposição do midazolam (ou outros substratos sensíveis do CYP3A4) em doses mais altas de Fycompa® não pode ser excluída.

Outras interações medicamentosas

Indutores fortes do citocromo P450, tais como rifampicina e hipérico, são esperados diminuir as concentrações de perampanel. Felbamato mostrou diminuir as concentrações de algumas drogas e também pode reduzir as concentrações de perampanel.

Cetoconazol. Em sujeitos saudáveis, cetoconazol (400 mg uma vez ao dia por 10 dias) aumentou a AUC de perampanel em 20%, e prolongou a meia-vida de perampanel em 15% (67,8 horas vs 58,4 horas).

Levodopa. Em sujeitos saudáveis, perampanel (4 mg uma vez ao dia por 19 dias) não teve efeito sobre C_{max} ou AUC da levodopa.

Álcool

Os efeitos de perampanel em tarefas envolvendo alerta e vigilância, tais como habilidade para dirigir, foram aditivos ou supra-aditivos aos efeitos do álcool sozinho, como encontrado em um estudo de interação farmacodinâmica em sujeitos saudáveis. Doses múltiplas de perampanel de 12 mg/dia aumentaram os níveis de raiva, confusão, e depressão como avaliado usando a escala de 5 pontos do Perfil de Estado de Humor. Estes efeitos também podem ser vistos quando perampanel é usado em combinação com outros depressores do sistema nervoso central (SNC).

População pediátrica

Estudos de interação só foram realizados em adultos.

Em uma análise de farmacocinética populacional de pacientes adolescentes nos estudos clínicos de Fase 3, não houve diferenças notáveis entre esta população e a população geral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar Fycompa® em temperatura ambiente, de 15°C a 30°C. O prazo de validade do produto é 36 meses após a data de fabricação. A data de expiração refere-se ao último dia do mês.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descrição dos comprimidos de Fycompa®:

O medicamento é apresentado como comprimidos revestidos redondos, biconvexos com cores e gravações conforme tabela abaixo:

Concentração	Cor	Gravação
2 mg	laranja	E275 de um lado e 2 do outro lado.
4 mg	vermelho	E277 de um lado e 4 do outro lado.
6 mg	rosa	E294 de um lado e 6 do outro lado.
8 mg	roxo	E295 de um lado e 8 do outro lado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose de Fycompa® deve ser titulada de acordo com a resposta individual do paciente, para otimizar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

Posologia

Convulsões de Início Parcial

A dose de Fycompa® deve ser titulada de acordo com a resposta individual do paciente, para otimizar o equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade.

Foi demonstrado que doses de perampanel de 4 a 12 mg/dia foram eficazes na terapia de convulsões de início parcial. O tratamento com Fycompa® deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. Dependendo da resposta clínica e tolerabilidade individual, a dose pode ser aumentada por incrementos de 2 mg/dia até uma dose de manutenção de 4 a 8 mg/dia. Deve haver um intervalo de, ao menos, uma semana entre os aumentos de dose.

Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual na dose de 8 mg/dia, a dose pode ser aumentada em incrementos de 2 mg/dia até 12 mg/dia.

Convulsão tônico-clônica generalizada primária

Foi demonstrado que a dose de perampanel de 8 mg/dia foi eficaz na terapia de convulsão tônico-clônica generalizada primária.

O tratamento com Fycompa® deve ser iniciado com uma dose de 2 mg/dia. A dose pode ser aumentada em função da resposta clínica e tolerabilidade por incrementos de 2 mg/dia até uma dose de manutenção de 4 a 12 mg/dia. A dose dos pacientes deve ser titulada em intervalos menos frequentes de 1 semana.

A dose máxima recomendada diária é 12 mg.

Método de administração

Fycompa® deve ser administrado, por via oral, uma vez ao dia antes de dormir. Os comprimidos podem ser ingeridos com ou sem alimento.

O comprimido deve ser engolido inteiro com um copo de água.

Este medicamento não deve ser mastigado, triturado ou dividido.

Esquecimento de dose: Como perampanel tem uma meia-vida longa, caso o paciente se esqueça de tomar o medicamento no horário estabelecido, oriente-o a esperar e tomar sua próxima dose como planejado.

Se mais de uma dose for esquecida, por um período contínuo de menos de 5 meias-vidas (3 semanas para pacientes que não estejam tomando DAEs indutores do metabolismo de perampanel, 1 semana para pacientes que tomam DAEs indutores do metabolismo de perampanel, deve-se considerar início do tratamento a partir do último nível de dose.

Se um paciente descontinuou perampanel por um período contínuo maior que 5 meias-vidas, é recomendado que sejam seguidas as recomendações de dose inicial.

Ajuste de dose

A meia-vida do perampanel pode ser afetada por outros medicamentos concomitantes, como indutores moderados e fortes do CYP3A4, incluindo DAEs indutores de enzimas. A dosagem de perampanel deve ser aumentada em incrementos de 2 mg uma vez ao dia para dose de manutenção de 4 mg / dia a 12 mg / dia com base na resposta clínica individual e tolerabilidade, não mais frequentemente do que em intervalos semanais.

População Especial

Pediátrica

A segurança e eficácia de perampanel em crianças abaixo de 12 anos de idade não foram estabelecidas.

Geriátrica

A análise de informação de segurança em 905 sujeitos idosos tratados com perampanel (em estudos duplo-cegos conduzidos em indicações de não epilepsia) revelou que não há diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança, e, portanto, o ajuste de dose não é requerido para os idosos.

Estudos clínicos de perampanel, em pacientes com epilepsia, não recrutaram número suficiente de pacientes idosos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de sujeitos de pesquisa mais jovens. Desta forma, perampanel deve ser usado com cautela em idosos.

Insuficiência renal

O ajuste de dose não é requerido em pacientes com insuficiência renal leve. O uso em pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou em pacientes submetidos à hemodiálise não é recomendado.

Insuficiência hepática

Para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, a dose pode ser iniciada com 2 mg. Os aumentos de dose devem ser baseados na resposta clínica e tolerabilidade respeitando-se o intervalo de 2 semanas para cada aumento. A dose de perampanel para pacientes com insuficiência leve e moderada não deve exceder 8 mg.

O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Medicações Concomitantes:

A meia-vida de perampanel pode ser afetada por outras medicações concomitantes (ver seção 6. Interações Medicamentosas) e, portanto, perampanel deve ser geralmente escalado à dose de manutenção de acordo com o esquema planejado para cada paciente baseado na tolerabilidade e eficácia.

Pacientes que estejam tomando medicamentos concomitantes que não encurtam a meia-vida de perampanel devem ser titulados em intervalos de pelo menos duas semanas. Pacientes que estejam tomando medicamentos concomitantes que encurtam a meia-vida de perampanel devem ser titulados em intervalos de pelo menos uma semana.

Dependendo da resposta clínica individual e da tolerabilidade, a dose pode ser aumentada ou reduzida em 2 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Em todos os estudos controlados e não controlados em pacientes com convulsões de início parcial, 1639 sujeitos receberam perampanel dos quais 1174 foram tratados por 6 meses e 703 por mais que 12 meses. Nos estudos controlados e não controlados em pacientes com convulsão tônico-clônica generalizada primária, 114 pacientes receberam perampanel, dos quais 64 foram tratados por mais de 6 meses e 36 por mais de 12 meses.

Reações adversas levando à descontinuação: Em ensaios clínicos controlados (estudos 1, 2 e 3), a taxa de descontinuação resultante de uma reação adversa foi de 3%, 8% e 19% em pacientes randomizados para receber PERAMPANEL nas doses recomendadas de 4 mg, 8 mg e 12 mg/dia, respectivamente, e 5% em pacientes randomizados para receber placebo. As reações adversas que mais comumente levaram à descontinuação ($\geq 1\%$ no grupo de 8mg ou 12mg de perampanel e maior do que placebo) foram tontura e, sonolência.

Lista tabulada de reações adversas

Na tabela abaixo, as reações adversas, que foram identificadas baseado na revisão do banco de dados de segurança completo dos estudos clínicos de perampanel, são listadas pela Classe do Sistema de Órgãos e frequência. A revisão inicial foi feita considerando todos os eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) nos estudos de epilepsia duplos-cegos de Fase 3 que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes no grupo total de perampanel. O seguinte também foi considerado: taxas de incidência mais altas que com placebo; severidade, gravidade, e taxas de descontinuação devido aos eventos; análises de exposição e dose-resposta; e consistência com a farmacologia de perampanel. EAETs que ocorreram em menor frequência e atenderam os mesmos critérios dos EAETs mais frequentes também foram

considerados. A seguinte convenção foi usada para a classificação dos eventos adversos: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). A dose de 2 mg/dia não foi incluída nesta avaliação porque não é considerada como uma dose efetiva, e as taxas de EAETs naquele grupo de dose foram geralmente comparáveis ou menores que aquelas no grupo placebo.

Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas foram apresentadas na ordem decrescente de gravidade.

Classe de Sistema de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Desconhecido
Transtornos do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite Aumento do apetite		
Perturbações do foro psiquiátrico		Agressão Raiva Ansiedade Estado confusional	Ideação suicida Tentativa de suicídio Alucinações Perturbação psicótica	
Transtornos do sistema nervoso	Tontura Sonolência	Ataxia Disartria Transtorno de equilíbrio Irritabilidade		
Afecções oculares		Diplopia Visão desfocada		
Afecções do ouvido e do equilíbrio		Vertigens		
Transtornos gastrointestinais		Náuseas		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Lombalgia		
Perturbações gerais		Perturbação da marcha Fadiga		
Exames complementares de diagnóstico		Aumento de peso		
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		Queda		

Convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias

Um total de 81 pacientes que receberam 8 mg de perampanel uma vez ao dia constituíram a população de segurança no ensaio controlado com placebo em pacientes com convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias (CTCP). O perfil de eventos adversos foi semelhante ao observado para os ensaios controlados de crises parciais de Fase 3.

Reações adversas pouco frequentes incluem: ideação suicida e tentativa de suicídio.

Reações adversas de frequência desconhecida incluem: reações adversas cutâneas graves (SCAR), incluindo reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).

Reações adversas mais comuns

A tabela abaixo mostra a incidência nos ensaios clínicos controlados (Estudos 1, 2 e 3) das reações adversas que ocorreram em $\geq 2\%$ dos pacientes com crises parciais no grupo da dose de perampanel 12 mg e mais frequentes do que o placebo (em ordem de frequência decrescente para o grupo da dose de 12 mg).

As reações adversas mais comuns relacionadas à dose em pacientes que receberam perampanel em doses de 8 mg ou 12 mg ($\geq 4\%$ e ocorrendo pelo menos 1% maior do que o grupo placebo) incluíram tontura (36%), sonolência (16%), fadiga (10%), irritabilidade (9%), quedas (7%), náusea (7%), ataxia (5%), desordem do equilíbrio (4%), distúrbio da marcha (4%), vertigem (4%) e ganho de peso (4%). Para quase todas as reações adversas, as taxas foram maiores em 12 mg e, mais frequentemente, levaram à redução da dose ou à descontinuação.

Tabela. Reações Adversas em Ensaios Conjuntamente Controlados por Placebo em Pacientes com Convulsões de Início Parcial (Estudos 1, 2 e 3) (Reações $\geq 2\%$ dos pacientes no Grupo com Maior Dose de perampanel (12 mg) e mais frequentes que o Placebo)

	Placebo n = 442 %	Fycompa®		
		4 mg n= 172 %	8 mg n= 431 %	12 mg n = 255 %
Tontura	9	16	32	43
Sonolência	7	9	16	18
Dor de cabeça	11	11	11	13
Irritabilidade	3	4	7	12
Fadiga	5	8	8	12
Quedas	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Náusea	5	3	6	8
Vertigem	1	4	3	5
Dor nas costas	2	2	2	5
Disartria	0	1	3	4
Ansiedade	1	2	3	4
Visão embaçada	1	1	3	4
Perturbação da marcha	1	1	4	4
Ganho de peso	1	4	4	4
Tosse	3	1	1	4
Infecção do trato respiratório superior	3	3	3	4
Vômito	3	2	3	4
Hipersonia	0	1	2	3
Raiva	< 1	0	1	3
Agressão	1	1	2	3
Distúrbio do equilíbrio	1	0	5	3
Diplopia	1	1	1	3
Ferimento na cabeça	1	1	1	3
Hipoestesia	1	0	0	3
Dor na extremidade	1	0	2	3
Prisão de ventre	2	2	2	3
Mialgia	2	1	1	3

Coordenação anormal	0	1	< 1	2
Humor eufórico	0	0	< 1	2
Estado confusional	<1	1	1	2
Hiponatremia	<1	0	0	2
Lesão do membro	<1	1	1	2
Humor alterado	<1	1	<1	2
Artralgia	1	0	3	2
Astenia	1	1	2	2
Contusão	1	0	2	2
Diminuição da memória	1	0	1	2
Dor musculoesquelética	1	1	1	2
Dor orofaríngea	1	2	2	2
Parestesia	1	0	1	2
Edema periférico	1	1	1	2
Laceração de pele	1	1	2	2

População pediátrica

Em estudos clínicos de 143 adolescentes, a frequência, tipo e severidade das reações adversas em adolescentes são esperadas serem as mesmas dos adultos.

Experiência pós-comercialização

- Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
- Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Na pós-comercialização, registaram-se casos de sobredosagem intencional e acidental em pacientes pediátricos com doses de perampanel até 36 mg e em pacientes adultos com doses até 300 mg. As reações adversas observadas incluíam estado mental alterado, agitação, comportamento agressivo, coma e depressão da consciência. Os pacientes recuperaram sem sequelas.

Não há antídoto específico disponível para os efeitos de perampanel. Cuidados de suporte gerais do paciente são indicados incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Em vista de sua longa meia-vida, os efeitos causados por perampanel podem ser prolongados. Por causa do baixo clearance renal, intervenções especiais tais como diurese forçada, diálise ou hemoperfusão são improváveis de serem de valor.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2576.0029

Importado e Registrado por:

United Medical Ltda.

São Paulo - SP

CNPJ: 68.949.239/0001-46

Produzido por:

Eisai Manufacturing Limited
Hatfield - Reino Unido

SAC: 0800 770 5180**sac.brasil@knighttx.com**

® Marca registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/12/2025.**

Knight® é uma marca registrada de Knight Therapeutics Inc.

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2019	0606316/19-1	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2018	0246406/18-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2018	VP/VPS Versão inicial	VP VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 g, 6 mg e 8 mg
11/07/2019	0627472/19-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/18	1134006/18-1	11121- Novo- Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	01/06/19	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia; 3. Características Farmacológicas 4. Reações Adversas	VP VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 g, 6 mg e 8 mg
05/09/2019	2115923/19-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS III - Dizeres legais: Embalagem secundária	VP VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 g, 6 mg e 8 mg

04/03/2021	0856794/21-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	02/09/2020	2982303/20-0	11121-Novo- Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	08/02/2021	VP 1. Para que este medicamento é indicado? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 1. Indicações 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 8. Posologia e Modo de usar 9. Reações Adversas	VP VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg
27/09/2022	4750055/22-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	III - Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg
30/11/2023	1350678/23-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12-	-	III - Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg
27/06/2024	0878930/24-8	10451 - MEDICAMENTO	-	-	-	-	VP	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg,

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12					3. Quando não devo usar este medicamento ? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? Dizeres legais VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas III - Dizeres legais		4 mg, 6 mg e 8 mg
19/09/2024	1292123249	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS 10. Superdose	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg
01/04/2025	0445004258	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP Composição 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais VPS 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas III - Dizeres legais VPS I - Identificação do medicamento	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg

							5. Advertências e Precauções III - Dizeres legais		
17/12/2025	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres legais VPS 5. Advertências e Precauções Dizeres legais	VP/VPS	Comprimido revestido 2 mg, 4 mg, 6 mg e 8 mg