

Sp. zn. sukls138495/2024, sukls138496/2024, sukls139138/2024/2024, sukls139139/2024,  
sukls139140/2024, sukls139141/2024

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Perampanel Orion 2 mg potahované tablety  
Perampanel Orion 4 mg potahované tablety  
Perampanel Orion 6 mg potahované tablety  
Perampanel Orion 8 mg potahované tablety  
Perampanel Orion 10 mg potahované tablety  
Perampanel Orion 12 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### Perampanel Orion 2 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 2 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 2mg tableta obsahuje 73,6 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### Perampanel Orion 4 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 4 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 4mg tableta obsahuje 147,3 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### Perampanel Orion 6 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 6 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 6mg tableta obsahuje 145,4 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### Perampanel Orion 8 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 8 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 8mg tableta obsahuje 143,5 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### Perampanel Orion 10 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 10mg tableta obsahuje 141,6 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

#### Perampanel Orion 12 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12 mg perampanelu (jako hydrát).

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna 12mg tableta obsahuje 139,7 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### **3. LÉKOVÁ FORMA**

Potahovaná tableta (tableta).

#### Perampanel Orion 2 mg potahované tablety

Oranžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 7 mm s vyraženým označením „L1“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

#### Perampanel Orion 4 mg potahované tablety

Červené, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým označením „L2“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

#### Perampanel Orion 6 mg potahované tablety

Růžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým označením „L3“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

#### Perampanel Orion 8 mg potahované tablety

Nachové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým označením „L4“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

#### Perampanel Orion 10 mg potahované tablety

Zelené, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým označením „L5“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

#### Perampanel Orion 12 mg potahované tablety

Modré, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8 mm s vyraženým označením „L6“ na jedné straně a hladké na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Perampanel Orion je indikován k přídatné léčbě

- parciálních záchvatů (POS) se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů ve věku od 4 let.
- primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů (PGTC) u pacientů ve věku od 7 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií (IGE).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Perampanel musí být titrován podle individuální odpovědi pacienta, aby bylo možné optimalizovat poměr mezi účinností a snášenlivostí.

Perampanel se užívá perorálně jednou denně večer před spaním.

Tablety Perampanel Orion nejsou vhodné pro zahájení léčby a titraci u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 30 kg a nemusí být vhodné ani pro udržovací léčbu těchto pacientů.

Lékař má předepsat nejvhodnější lékovou formu a sílu podle tělesné hmotnosti a dávky. K dispozici jsou alternativní lékové formy perampanelu, včetně perorální suspenze.

#### *Parciální záchvaty*

Při dávkách 4 mg/den až 12 mg/den se perampanel ukázal jako účinný při léčbě parciálních záchvatů.

V následující tabulce je shrnuto doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti ve věku od 4 let. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	Dospělí/dospívající (od 12 let)	Děti (4–11 let); s tělesnou hmotností:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Doporučená počáteční dávka	2 mg/den	2 mg/den	1 mg/den	1 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)
Doporučená udržovací dávka	4–8 mg/den	4–8 mg/den	4–6 mg/den	2–4 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	0,5 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)
Maximální doporučená dávka	12 mg/den	12 mg/den	8 mg/den	6 mg/den

#### *Dospělí a dospívající ve věku ≥ 12 let*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 2 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 2 mg (buď jednou týdně nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 4 mg/den až 8 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 8 mg/den může být dávka postupně zvyšována vždy v

přírůstcích po 2 mg/den až na 12 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

*Děti (od 4 do 11 let) s tělesnou hmotností  $\geq 30$  kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 2 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 2 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 4 mg/den až 8 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 8 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 2 mg/den až na 12 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

*Děti (od 4 do 11 let) s tělesnou hmotností  $20$  kg  $<$   $30$  kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 1 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 1 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 4 mg/den až 6 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 6 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 1 mg/den až na 8 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

*Děti (od 4 do 11 let) s tělesnou hmotností  $< 20$  kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 1 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 1 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 2 mg/den až 4 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 4 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 0,5 mg/den až na 6 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

*Primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty*

Při dávkách až 8 mg/den se perampanel ukázal jako účinný při léčbě primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů.

V následující tabulce je shrnuto doporučené dávkování pro dospělé, dospívající a děti ve věku od 7 let. Další podrobnosti jsou uvedeny v tabulce níže.

	Dospělí/dospívající (od 12 let)	Děti (7–11 let); s tělesnou hmotností:		
		$\geq 30$ kg	$20 - < 30$ kg	$< 20$ kg
Doporučená počáteční dávka	2 mg/den	2 mg/den	1 mg/den	1 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)

Doporučená udržovací dávka	až 8 mg/den	4–8 mg/den	4–6 mg/den	2–4 mg/den
Titrace (postupné přírůstky)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	2 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	1 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)	0,5 mg/den (ne častěji než v týdenních intervalech)
Maximální doporučená dávka	12 mg/den	12 mg/den	8 mg/den	6 mg/den

#### *Dospělí a dospívající ve věku $\geq 12$ let*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 2 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 2 mg (buď jednou týdně nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku až 8 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 8 mg/den může být dávka zvyšována až na 12 mg/den, která může být u některých pacientů účinná (viz bod 4.4). U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

#### *Děti (od 7 do 11 let) s tělesnou hmotností $\geq 30$ kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 2 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 2 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 4 mg/den až 8 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 8 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 2 mg/den až na 12 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

#### *Děti (od 7 do 11 let) s tělesnou hmotností $20$ kg $<$ $30$ kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 1 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 1 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 4 mg/den až 6 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 6 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 1 mg/den až na 8 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

#### *Děti (od 7 do 11 let) s tělesnou hmotností $<$ $20$ kg*

Léčba perampanelem má být zahájena dávkou 1 mg/den. Dávku je možné zvýšit na základě klinické odpovědi a snášenlivosti, a to v přírůstcích po 1 mg (buď jednou týdně, nebo jednou za dva týdny dle uvážení poločasu uvedeného níže) na udržovací dávku 2 mg/den až 4 mg/den. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti při dávce 4 mg/den může být dávka zvyšována v přírůstcích po 0,5 mg/den až na 6 mg/den. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které nezkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v 2týdenních intervalech. U pacientů, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které zkracují poločas perampanelu (viz bod 4.5), nemá být titrace prováděna častěji než v týdenních intervalech.

#### *Vysazení*

Doporučuje se léčbu ukončovat postupně, aby se minimalizovalo potenciální riziko tzv. „rebound“ záchvatů. Avšak vzhledem k dlouhému poločasů a následnému pomalému poklesu plazmatických koncentrací je možné podávání perampanelu náhle ukončit, pokud je to nezbytně nutné.

#### *Vynechané dávky*

Jedna vynechaná dávka: Jelikož má perampanel dlouhý poločas, má pacient počkat a užít následující dávku podle dávkovacího schématu.

Při vynechání více než 1 dávky v souvislém období kratším než 5 poločasů (3 týdny u pacientů neužívajících antiepileptika indukující metabolismus perampanelu, 1 týden u pacientů užívajících antiepileptika indukující metabolismus perampanelu (viz bod 4.5)), je nutné zvážit opětovné zahájení léčby od poslední úrovně dávky.

Pokud pacient přestal užívat perampanel na souvislou dobu delší než 5 poločasů, doporučuje se postupovat podle výše uvedených doporučení pro úvodní dávku.

#### *Starší pacienti (od 65 let)*

Klinické studie s perampanelem u pacientů s epilepsií nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku od 65 let, aby bylo možné určit, zda se jejich odpověď liší od mladších pacientů. Analýza bezpečnostních informací u 905 starších pacientů léčených perampanelem (ve dvojité zaslepených studiích provedených v neepileptických indikacích) nevykázala žádné rozdíly v bezpečnostním profilu v souvislosti s věkem. Tyto výsledky, v kombinaci s neprokázanými rozdíly při užívání perampanelu souvisejícími s věkem, naznačují, že úprava dávkování u starších pacientů není nutná. Perampanel je nutné u starších pacientů používat s opatrností s ohledem na možnost lékových interakcí u pacientů s polymedikací (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Užívání perampanelu u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na hemodialýze se nedoporučuje.

#### *Porucha funkce jater*

Zvyšování dávek u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater musí být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater je možné zahájit podávání dávkou 2 mg. Zvyšování dávky u pacientů je možné provádět po 2 mg, ne častěji než jednou za 2 týdny, v závislosti na snášenlivosti a účinnosti.

Dávka perampanelu u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou nemá překročit 8 mg.

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost perampanelu nebyla dosud stanovena u dětí ve věku do 4 let s indikací POS ani u dětí ve věku do 7 let s indikací PGTCs.

#### Způsob podání

Přípravek Perampanel Orion se má podávat v jedné perorální dávce před spaním. Může se užívat s jídlem i bez jídla (viz bod 5.2). Tabletu je nutné spolknout celou a zapít sklenicí vody. Tableta se nesmí kousat, drtit ani dělit. Tablety nelze přesně rozdělit, neboť nemají půlicí rýhu.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### Sebevražedné představy

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u perampanelu. Proto mají být u pacientů (dětí, dospívajících i dospělých) sledovány příznaky sebevražedných představ a chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu sebevražedných představ či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

### Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou perampanelem byly hlášeny (frekvence není známa, viz bod 4.8) závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), které mohou být život ohrožující nebo fatální.

Při předepsání přípravku je třeba pacienty poučit o známkách a příznacích a pečlivě u nich sledovat výskyt kožních reakcí.

Příznaky DRESS obvykle (ale ne výhradně) zahrnují horečku, vyrážku spojenou s postižením jiného orgánového systému, lymfadenopatii, abnormality funkčních jaterních testů a eozinofilii. Je důležité poznamenat, že časné projevy hypersenzitivity, jako jsou horečka nebo lymfadenopatie, mohou být přítomny i v případě, že vyrážka není patrná.

Mezi příznaky SJS patří typicky, i když ne výlučně, odlučování kůže (epidermální nekróza/puchýř) < 10 %, erytematózní postižení kůže (splývavé), rychlá progresse, atypické bolestivé terčovitě léze a/nebo purpurové makuly s širokým výsevem nebo rozsáhlý erytém (splývavý) a bulózní/erozivní postižení více než dvou oblastí sliznice.

Jestliže se objeví známky a příznaky naznačující rozvoj takových reakcí, je třeba perampanel okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu (je-li to vhodné).

Pokud se u pacienta po použití perampanelu vyvine závažná reakce jako SJS nebo DRESS, léčba perampanelem u takového pacienta nesmí být nikdy znovu obnovena.

### Absence a myoklonické záchvaty

Absence a myoklonické záchvaty jsou dva běžné typy generalizovaných záchvatů, které se často vyskytují u pacientů s idiopatickou generalizovanou epilepsií. Je známo že jiná antiepileptika tyto typy záchvatů indukují nebo zhoršují. Pacienti s myoklonickými záchvaty a absencemi mají být během léčby přípravkem Perampanel Orion sledováni.

### Poruchy nervového systému

Perampanel může způsobovat závratě a somnolenci a může tedy mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.7).

## Hormonální antikoncepce

Při dávkách 12 mg/den může přípravek Perampanel Orion snižovat účinnost antikoncepce s obsahem progestagenu. V takovém případě se při používání přípravku Perampanel Orion doporučuje používat jinou, nehormonální formu antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

## Pády

Při používání přípravku bylo zaznamenáno zvýšené riziko pádů, především u starších pacientů; základní příčina není známa.

## Agresivita, psychotická porucha

U pacientů léčených perampanelem bylo hlášeno agresivní, nepřátelské a abnormální chování. U pacientů léčených perampanelem v klinických studiích byly agresivita, zlost, podrážděnost a psychotická porucha hlášeny častěji při vyšších dávkách. Většina hlášených příhod byla buď mírná, nebo středně závažná a pacienti se zotavili buď spontánně, nebo po úpravě dávky. U některých pacientů (< 1 % v klinických hodnoceních s perampanelem) však byly zaznamenány myšlenky na poškození dalších osob, fyzické útoky nebo výhrůžné chování. U pacientů byly hlášeny vražedné představy. Pacienty a pečovatele je nutné poučit, že mají okamžitě upozornit zdravotnického pracovníka, pokud si všimnou významných změn nálady nebo vzorců chování. Jestliže se takové příznaky objeví, je nutné dávku perampanelu snížit, a pokud jsou příznaky závažné, je nutné zvážit jeho vysazení (viz bod 4.2).

## Možnost zneužití

Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zneužíváním látek v anamnéze a u těchto pacientů je nutné sledovat potenciální příznaky zneužívání perampanelu.

## Souběžné podávání s antiepileptiky indukujícími CYP3A

Výskyt odpovědi po přidání perampanelu ve fixních dávkách byl nižší v případech, kdy pacienti souběžně užívali antiepileptika indukující enzym CYP3A (karbamazepin, fenytoin, oxkarbazepin), v porovnání s výskytem odpovědi u pacientů souběžně užívajících antiepileptika, která enzym neindukují. Pokud pacient přechází ze souběžně užívaných antiepileptik neindukujících enzym na léčivé přípravky indukující enzym nebo naopak, je nutné sledovat jeho klinickou odpověď. V závislosti na individuální klinické odpovědi a snášenlivosti je možné dávku zvyšovat nebo snižovat vždy po 2 mg (viz bod 4.2).

## Jiné souběžně podávané léčivé přípravky (jiné než antiepileptika) indukující nebo inhibující cytochrom P450

Při přidávání nebo odebrání induktorů nebo inhibitorů cytochrom P450 je nutné u pacientů pečlivě sledovat jejich snášenlivost a klinickou odpověď, neboť může dojít k poklesu nebo zvýšení plazmatických hladin perampanelu. Může být nutná adekvátní úprava dávky perampanelu.

## Hepatotoxicita

Po léčbě perampanelem v kombinaci s jinými antiepileptiky byly hlášeny případy hepatotoxicity (zejména zvýšení hladiny jaterních enzymů). Pokud je pozorováno zvýšení hladiny jaterních enzymů, je třeba zvážit sledování jaterních funkcí.

## Pomocné látky

Přípravek Perampanel Orion obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Perampanel Orion není považován za silný induktor nebo inhibitor enzymů cytochromu P450 nebo UGT (viz bod 5.2).

##### Hormonální antikoncepce

U zdravých žen, kterým byly podávány dávky 12 mg (ale nikoliv 4 nebo 8 mg/den) po dobu 21 dní souběžně s kombinovanou perorální antikoncepcí, se ukázalo, že perampanel snižuje expozici levonorgestrelu (střední hodnoty  $C_{max}$  a AUC se snížily shodně o 40 %). Hodnota AUC ethinylestradiolu nebyla perampanelem v dávce 12 mg ovlivněna, kdežto hodnota  $C_{max}$  se snížila o 18 %. Proto je nutné u žen vyžadujících perampanel v dávce 12 mg/den vzít v úvahu možnost snížené účinnosti hormonální antikoncepce s obsahem progestagenu a používat i jinou spolehlivou metodu antikoncepce (nitroděložní tělísko, kondom) (viz bod 4.4).

##### Interakce perampanelu s jinými antiepileptiky

Potenciální interakce perampanelu a jiných antiepileptik byly posuzovány v klinických studiích. Na základě souhrnných údajů ze 3 studií u dospívajících a dospělých pacientů s parciálními záchvaty byla provedena populační farmakokinetická analýza hodnotící účinek perampanelu (v dávce až 12 mg jednou denně) na farmakokinetiku jiných antiepileptik. V jiné populační farmakokinetické analýze souhrnných údajů z dvaceti studií fáze I u zdravých subjektů s perampanelem v dávce až 36 mg, jedné studie fáze II a šesti studií fáze III u pediatrických, dospívajících a dospělých pacientů s parciálními záchvaty nebo primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty s perampanelem v dávce až 16 mg jednou denně se hodnotil účinek souběžně podávaných antiepileptik na clearance perampanelu. Vliv těchto interakcí na průměrnou koncentraci v ustáleném stavu je shrnut v následující tabulce.

Souběžně podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na koncentraci perampanelu	Vliv perampanelu na koncentraci antiepileptika
Karbamazepin	3násobný pokles	<10% pokles
Klobazam	Žádný vliv	<10% pokles
Klonazepam	Žádný vliv	Žádný vliv
Lamotrigin	Žádný vliv	<10% pokles
Levetiracetam	Žádný vliv	Žádný vliv
Oxkarbazepin	2násobný pokles	35% nárůst <sup>1)</sup>
Fenobarbital	20% pokles	Žádný vliv
Fenytoin	2násobný pokles	Žádný vliv
Topiramát	20% pokles	Žádný vliv
Kyselina valproová	Žádný vliv	<10% pokles
Zonisamid	Žádný vliv	Žádný vliv

<sup>1)</sup> Aktivní metabolit monohydroxykarbazepin nebyl hodnocen.

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy provedené u pacientů s parciálními záchvaty a u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty se celková clearance perampanelu

zvýšila při souběžném podávání s karbamazepinem (3násobně) a s fenytoinem nebo oxkarbazepinem (2násobně), které jsou známými induktory metabolických enzymů (viz bod 5.2). Tento účinek je nutné brát v úvahu při přidávání nebo odebrání těchto antiepileptik z léčebného režimu pacienta. Klonazepam, levetiracetam, fenobarbital, topiramát, zonisamid, klobazam, lamotrigin a kyselina valproová neměly klinicky významný vliv na clearance perampanelu.

V populační farmakokinetické analýze pacientů s parciálními záchvaty neměl perampanel při nejvyšší hodnocené dávce (12 mg/den) klinicky významný vliv na clearance klonazepamu, levetiracetamu, fenobarbitalu, fenytoinu, topiramátu, zonisamidu, karbamazepinu, klobazamu, lamotriginu ani kyseliny valproové.

Bylo zjištěno, že perampanel snižuje clearance oxkarbazepinu o 26 %. Oxkarbazepin je rychle metabolizován cytosolovým enzymem reduktázou na aktivní metabolit, monohydroxykarbazepin. Účinek perampanelu na koncentraci monohydroxykarbazepinu není znám.

Perampanel se dává za účelem dosažení klinického účinku bez ohledu na jiná antiepileptika.

#### Vliv perampanelu na substráty CYP3A

U zdravých subjektů perampanel (v dávce 6 mg jednou denně po dobu 20 dní) snížil hodnotu AUC midazolamu o 13 %. Větší pokles u expozice midazolamu (nebo jiných citlivých substrátů CYP3A) nelze vyloučit při vyšších dávkách perampanelu.

#### Účinek induktorů cytochromu P450 na farmakokinetiku perampanelu

Předpokládá se, že silné induktory cytochromu P450, jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), budou snižovat koncentrace perampanelu a nebyla vyloučena možnost vyšších plazmatických koncentrací reaktivních metabolitů v jejich přítomnosti. Bylo prokázáno, že felbamát snižuje koncentrace některých léčivých přípravků a mohl by snižovat i koncentrace perampanelu.

#### Účinek inhibitorů cytochromu P450 na farmakokinetiku perampanelu

U zdravých subjektů inhibitor CYP3A4 ketokonazol (v dávce 400 mg jednou denně po dobu 10 dní) zvyšoval hodnotu AUC perampanelu o 20 % a prodlužoval poločas perampanelu o 15 % (67,8 h vs. 58,4 h). Větší účinky nelze vyloučit, pokud je perampanel kombinován s inhibitorem CYP3A s delším poločasem než u ketokonazolu nebo pokud je inhibitor podáván po delší dobu.

#### *Levodopa*

U zdravých subjektů neměl perampanel (v dávce 4 mg jednou denně po dobu 19 dní) žádný vliv na hodnotu  $C_{max}$  nebo AUC levodopy.

#### Alkohol

Farmakodynamická studie interakcí u zdravých subjektů ukázala, že účinky perampanelu na činnosti vyžadující pozornost a ostražitost, jako je řízení dopravních prostředků, byly aditivní nebo supraaditivní k účinkům samotného alkoholu. Vícečetné podávání perampanelu v dávce 12 mg/den zvyšovalo úroveň zlosti, zmatenosti a deprese, což prokázalo hodnocení s použitím pětibodové stupnice POMS (*Profile of Mood State* – profil stavu nálady) (viz bod 5.1). Tyto účinky lze rovněž pozorovat při použití perampanelu v kombinaci s jinými léčivými přípravky tlumícími činnost centrální nervové soustavy (CNS).

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

V populační farmakokinetické analýze u dospívajících pacientů ve věku  $\geq 12$  let a u dětí ve věku 4 roky až 11 let nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly oproti dospělé populaci.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku a antikoncepce u mužů a žen

Užívání přípravku Perampanel Orion se nedoporučuje u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, pokud to není nezbytně nutné. Perampanel Orion může snižovat účinnost hormonální antikoncepce s obsahem progestagenu. Doporučuje se proto používat další, nehormonální antikoncepci (viz body 4.4 a 4.5).

##### Těhotenství

Údaje o podávání perampanelu těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství). Studie na zvířatech nenaznačovaly žádné teratogenní účinky u potkanů ani králíků, ale embryotoxicita byla pozorována u potkanů při dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). Podávání přípravku Perampanel Orion se v těhotenství nedoporučuje.

##### Kojení

Studie na kojících potkanech prokázaly vylučování perampanelu a/nebo jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se perampanel vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojení novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Perampanel Orion.

##### Fertilita

Ve studii fertility u potkanů byly u samic při vysokých dávkách (30 mg/kg) pozorovány prodloužené a nepravidelné estrální cykly. Tyto změny však neměly vliv na fertilitu ani časný embryonální vývoj. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3). Vliv perampanelu na fertilitu u člověka nebyl stanoven.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Perampanel Orion má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Perampanel může způsobovat závratě a somnolenci a může tedy mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacientům se doporučuje, aby neřídili dopravní prostředky, neobsluhovali složité stroje ani se nezapojovali do jiných potenciálně rizikových činností, dokud nebude jasné, zda má perampanel vliv na jejich schopnost tyto činnosti provádět (viz body 4.4 a 4.5).

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve všech kontrolovaných i nekontrolovaných studiích u pacientů s parciálními záchvaty byl perampanel podáván 1639 pacientům. U 1147 z nich trvala léčba 6 měsíců a u 703 déle než 12 měsíců.

V kontrolované a nekontrolované studii u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty dostávalo perampanel 114 pacientů, z nichž 68 bylo léčeno po dobu 6 měsíců a 36 po dobu delší než 12 měsíců.

Nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby:

V kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů s parciálními záchvaty byl počet případů ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků 1,7 % (3/172), 4,2 % (18/431), respektive 13,7 % (35/255) u pacientů randomizovaných do skupin, ve kterých byl perampanel podáván v doporučené dávce 4 mg, 8 mg, respektive 12 mg/den, a 1,4 % (6/442) u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem. Nežádoucími účinky, které nejčastěji ( $\geq 1$  % pacientů z celkové skupiny s perampanelem a vyšší výskyt než u placeba) vedly k ukončení léčby, byly závratě a somnolence.

V kontrolované klinické studii fáze III u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty byl počet případů ukončení léčby v důsledku nežádoucích účinků 4,9 % (4/81) u pacientů randomizovaných do skupiny, ve které byl perampanel podáván v dávce 8 mg a 1,2 % (1/82) u pacientů randomizovaných do skupiny s placebem. Nežádoucím účinkem, který nejčastěji ( $\geq 2$  % ve skupině s perampanelem a vyšší výskyt než u placeba) vedl k ukončení léčby, byla závrať.

#### Použití po uvedení přípravku na trh

V souvislosti s léčbou perampanelem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu uvedeny nežádoucí účinky, které byly identifikovány na základě posouzení údajů z kompletní bezpečnostní databáze z klinických studií s perampanelem. Ke klasifikaci nežádoucích účinků se použila následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Méně časté</b>	<b>Není známo</b>
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		Snížení chuti k jídlu, zvýšení chuti k jídlu		
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Agresivita, zlost, úzkost, stav zmatenosti	Sebevražedné představy, pokus o sebevraždu, halucinace, psychotická porucha	
<b>Poruchy nervového systému</b>	Závratě, somnia	Ataxie, dysartrie porucha rovnováhy,		

		iritabilita		
<b>Poruchy oka</b>		Diplopie, rozmazané vidění		
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		Vertigo		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Nauzea		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>				Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)* Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS)*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Bolest zad		
<b>Celkové poruchy</b>		Poruchy chůze, únava		
<b>Vyšetření</b>		Nárůst tělesné hmotnosti		
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		Pád		

\* Viz bod 4.4.

#### Pediatrická populace

Na základě databáze klinických studií provedených u 196 dospívajících, kterým byl podáván perampanel ve dvojitě zaslepených studiích parciálních záchvatů a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, byl celkový bezpečnostní profil u dospívajících podobný profilu u dospělých, kromě agresivity, která byla pozorována častěji u dospívajících než u dospělých.

Na základě databáze klinických studií provedených u 180 pediatrických pacientů, kterým byl podáván perampanel v otevřené multicentrické studii byl celkový bezpečnostní profil u dětí podobný bezpečnostnímu profilu stanovenému pro dospívající a dospělé, s výjimkou somnolence, iritability, agresivity a agitovanosti, které byly pozorovány častěji v pediatrické studii ve srovnání se studii u dospívajících a dospělých.

Dostupné údaje u dětí nenaznačují žádné klinicky významné účinky perampanelu na růstové a vývojové parametry, včetně tělesné hmotnosti, výšky, funkce štítné žlázy, hladiny růstového faktoru podobného inzulinu-1 (*insulin-like growth factor*, IGF-1), kognitivních funkcí (hodnoceno pomocí ABNAS (*Aldenkamp-Baker neuropsychological assessment schedule*)), chování (hodnoceno pomocí CBCL (*Child Behavior Checklist*)) a obratnosti (hodnoceno pomocí LGPT (*Lafayette Grooved Pegboard Test*)). Dlouhodobé účinky [více než 1 rok] na učení, inteligenci, růst, endokrinní funkce a pubertu u dětí jsou však dosud neznámé.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Po uvedení přípravku na trh došlo k případům úmyslného i neúmyslného předávkování perampanelem s dávkami až 36 mg u pediatrických pacientů a až 300 mg u dospělých pacientů. Zaznamenané nežádoucí účinky zahrnovaly změnu duševního stavu, agitovanost, agresivní chování, kóma a snížený stupeň vědomí. Pacienti se zotavili bez dalších následků.

Proti účinkům perampanelu neexistuje žádné specifické antidotum.

Indikována je všeobecná podpůrná péče o pacienta, včetně sledování vitálních funkcí a klinického stavu pacienta. S ohledem na dlouhý poločas perampanelu mohou být jeho účinky delšího trvání. Vzhledem k nízké clearance ledvinami se nepředpokládá, že by speciální zákroky, jako je forsírovaná diuréza, dialýza nebo hemoperfuze, měly význam.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, jiná antiepileptika, ATC kód: N03AX22

##### Mechanismus účinku

Perampanel je prvním představitelem selektivního, nekompetitivního antagonisty ionotropního glutamátového AMPA receptoru (kyselina  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-izoxazolpropionová) na postsynaptických neuronech. Glutamát je primární excitační neurotransmiter v centrálním nervovém systému a je zapojen do několika neurologických poruch způsobených nadměrnou excitací neuronů. Předpokládá se, že je aktivace AMPA receptorů glutamátem zodpovědná za většinu rychlých excitačních synaptických přenosů v mozku. V *in vitro* studiích perampanel nekonkuroval AMPA ve vaznosti na AMPA receptor, ale vazba perampanelu byla nahrazena nekompetitivními antagonisty AMPA receptorů, což naznačuje, že perampanel je nekompetitivní antagonist AMPA receptorů. V podmínkách *in vitro* perampanel inhiboval zvýšení hladiny intracelulárního vápníku indukované AMPA (ale nikoliv zvýšení indukované NMDA). V podmínkách *in vivo* perampanel výrazně prodlužoval latenci záchvatu u modelu záchvatu indukovaného AMPA.

Přesný mechanismus, jakým perampanel způsobuje své antiepileptické účinky u člověka, ještě není zcela objasněn.

##### Farmakodynamické účinky

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza (účinnosti) byla provedena na základě souhrnných údajů ze 3 studií účinnosti u parciálních záchvatů. Kromě toho byla provedena farmakokinetická/farmakodynamická analýza (účinnosti) v rámci jedné studie účinnosti u primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. V obou analýzách koreluje expozice perampanelu s poklesem četnosti záchvatů.

#### *Psychomotorický výkon*

Jednotlivá dávka i vícečetné dávky 8 mg a 12 mg zhoršily psychomotorický výkon u zdravých dobrovolníků, a to v závislosti na výši dávky. Účinky perampanelu na složité činnosti, jako je schopnost řídit dopravní prostředky, byly aditivní nebo supraaditivní k účinkům alkoholu. Výsledky testování psychomotorického výkonu se vrátily do normálu do 2 týdnů od ukončení podávání perampanelu.

#### *Kognitivní funkce*

Ve studii hodnotící účinky perampanelu na ostražitost a paměť u zdravých dobrovolníků pomocí standardní série testů nebyly po podání jednotlivé dávky i vícečetných dávek perampanelu až 12 mg/den zjištěny žádné účinky perampanelu.

V placebem kontrolované studii, provedené u dospívajících pacientů, nebyly u perampanelu pozorovány žádné významné změny kognice, měřené pomocí skóre celkové kognice v systému *Cognitive Drug Research* (CDR), v porovnání s placebem. V otevřeném prodloužení nebyly v celkovém skóre v systému CDR po 52 týdnech léčby perampanelem pozorovány žádné významné změny (viz bod 5.1 Pediatrická populace).

V otevřené nekontrolované studii provedené u pediatrických pacientů nebyly po přidatné léčbě perampanelem pozorovány žádné klinicky významné změny kognitivních funkcí ve srovnání s výchozí hodnotou měřenou pomocí ABNAS (viz bod 5.1 Pediatrická populace).

#### *Ostražitost a nálada*

Úroveň ostražitosti (pozornosti) se u zdravých subjektů, kterým byl podáván perampanel v dávkách 4 až 12 mg/den snižovala v závislosti na výši dávky. Ke zhoršení nálady došlo pouze po podání dávky 12 mg/den. Změny v náladě byly malé a odrážely celkový pokles ostražitosti. Vícečetné podávání perampanelu v dávce 12 mg/den také zvýraznilo účinky alkoholu na bdělost a ostražitost a zvýšilo úroveň zlosti, zmatenosti a deprese, což prokázalo hodnocení s použitím pětibodové stupnice POMS (*Profile of Mood State* – profil stavu nálady).

#### *Srdeční elektrofyziologie*

Perampanel neprodlužoval QTc interval při podávání v denních dávkách do 12 mg/den a nevykazoval žádný s dávkou související nebo klinicky důležitý vliv na dobu trvání QRS.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Parciální záchvaty*

Účinnost perampanelu u parciálních záchvatů byla stanovena ve třech 19týdenních, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, multicentrických studiích s přidatnou terapií u dospělých a dospívajících pacientů. Pacienti měli parciální záchvaty s nebo bez sekundární generalizace, které nebyly adekvátně kontrolovány jedním až třemi souběžně podávanými antiepileptiky. Během 6týdenního základního období museli mít pacienti více než pět záchvatů, přičemž žádné období bez záchvatu nesmělo přesahovat 25 dní. V těchto třech studiích měli pacienti průměrnou dobu trvání epilepsie přibližně 21,06 let. 85,3 % až 89,1 % pacientů souběžně užívalo dvě až tři antiepileptika s nebo bez současné stimulace *nervus vagus*.

Dvě studie (studie 304 a 305) srovnávaly perampanel v dávkách 8 a 12 mg/den s placebem a třetí studie (studie 306) srovnávala perampanel v dávkách 2, 4 a 8 mg/den s placebem. Ve všech třech studiích, po 6týdenní základní fázi pro stanovení základní frekvence záchvatů před randomizací, byli pacienti randomizováni a byla jim natitrována randomizovaná dávka. Během titrační fáze byla ve všech třech studiích léčba zahájena na dávce 2 mg/den a navyšována týdně o 2 mg/den až na cílovou dávku. Pacienti zaznamenávající netolerovatelné nežádoucí účinky mohli zůstat na stejné dávce nebo jim mohla být dávka snížena na předchozí tolerovanou dávku. Ve všech třech studiích byla titrační fáze následována udržovací fází, která trvala 13 týdnů a během níž byla pacientům podávána stabilní dávka perampanelu.

Souhrnné 50% podíly respondérů měly tyto hodnoty: placebo 19 %, 4 mg 29 %, 8 mg 35 % a 12 mg 35 %. U léčby perampanelem v dávkách 4 mg/den (studie 306), 8 mg/den (studie 304, 305 a 306) a 12 mg/den (studie 304 a 305) byl pozorován statisticky významný účinek na snížení frekvence záchvatů během 28 dní (v léčebné fázi oproti základní fázi) v porovnání se skupinou s placebem. 50% podíl respondérů ve skupinách s dávkou 4 mg, 8 mg a 12 mg činil 23,0 %, 31,5 %, respektive 30,0 % u kombinace s antiepileptiky indukujícími enzymy a 33,3 %, 46,5 %, respektive 50,0 % při podávání perampanelu s antiepileptiky, která enzymy neindukují. Tyto studie ukazují, že podávání perampanelu jednou denně v dávkách 4 mg až 12 mg bylo jako přídavná léčba u této populace výrazně účinnější než placebo.

Údaje z placebem kontrolovaných studií ukazují, že zlepšení kontroly záchvatů je pozorováno u podávání perampanelu jednou denně v dávce 4 mg a tento přínos se s rostoucí dávkou k 8 mg/den zvyšuje. U dávky 12 mg nebyl u celkové populace pozorován žádný přínos z hlediska účinnosti v porovnání s dávkou 8 mg. Přínos u dávky 12 mg byl pozorován u některých pacientů, kteří dávku 8 mg snášeli a jejich odpověď na tuto dávku byla nedostatečná. Klinicky významného snížení frekvence záchvatů v poměru k placebu bylo dosaženo již ve druhém týdnu podávání, když pacienti začali dostávat denní dávku 4 mg.

1,7 až 5,8 % pacientů užívajících perampanel v klinických studiích bylo zcela bez záchvatů v průběhu udržovacího období 3 měsíců v porovnání s 0 % – 1,0 % pacientů s placebem.

#### *Otevřené prodloužení studie*

Devadesát sedm procent pacientů, kteří dokončili randomizované studie u pacientů s parciálními záchvaty, bylo zařazeno do otevřeného prodloužení studie (n=1186). Pacienti z randomizované studie byli převedeni na perampanel podávaný po dobu 16 týdnů a poté následovalo dlouhé udržovací období ( $\geq 1$  rok). Průměrná výše denní dávky činila 10,05 mg.

#### *Primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty*

Perampanel jako přídavná léčba u pacientů ve věku od 12 let s idiopatickou generalizovanou epilepsií, kteří trpí primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, byla stanovena v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (studie 332). Vhodní pacienti na stabilní dávce 1–3 antiepileptik, u kterých došlo k minimálně 3 primárně generalizovaným tonicko-klonickým záchvatům v průběhu 8týdenního vstupního období, byli randomizováni buď do skupiny užívající perampanel, nebo placebo. Do studie bylo zařazeno celkem 164 pacientů (perampanel n = 82, placebo n = 82). Pacientům byly titrovány dávky po dobu čtyř týdnů až do cílové dávky 8 mg za den nebo do nejvyšší tolerované dávky, a poté jim byla po dobu dalších 13 týdnů podávána poslední dávka, které bylo dosaženo na konci titračního období. Celková doba léčby byla 17 týdnů. Hodnocený lék byl podáván jednou denně.

50% podíl respondérů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty během udržovacího období byl ve skupině s perampanelem (58,0 %) významně vyšší než ve skupině s placebem (35,8 %),  $p = 0,0059$ . 50% podíl respondérů činil 22,2 % u kombinace s antiepileptiky indukujícími enzymy a 69,4 % při podávání perampanelu s antiepileptiky, která enzymy neindukují. Počet pacientů užívajících perampanel v kombinaci s antiepileptiky, která indukují enzymy, byl malý (n = 9). Medián procentuální změny ve frekvenci primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů za 28 dní během titračního a

udržovacího období (celkově) byl vzhledem k prerandomizaci vyšší ve skupině s perampanelem (-76,5 %) než u placeba (-38,4 %),  $p < 0,0001$ . Během udržovacího období 3 měsíců bylo 30,9 % (25/81) pacientů užívajících perampanel v klinických studiích zcela bez primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů v porovnání s 12,3 % (10/81) pacientů ve skupině s placebem.

#### *Jiné podtypy idiopatických generalizovaných záchvatů*

Účinnost a bezpečnost perampanelu u pacientů s myoklonickými záchvaty nebyla stanovena.

Dostupné údaje jsou pro vyvození jakýchkoli závěrů nedostačující.

Účinnost perampanelu v léčbě záchvatů absence nebyla prokázána.

Ve studii 332 bylo u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, kteří měli také souběžné myoklonické záchvaty, dosaženo stavu bez záchvatů u 16,7 % (4/24) pacientů ve skupině s perampanelem a u 13,0 % (3/23) pacientů ve skupině s placebem; u pacientů se souběžnými záchvaty absence bylo dosaženo stavu bez záchvatů u 22,2 % (6/27) pacientů ve skupině s perampanelem a u 12,1 % (4/33) pacientů ve skupině s placebem. Stavů bez záchvatů jakéhokoli typu bylo dosaženo u 23,5 % (19/81) pacientů ve skupině s perampanelem a u 4,9 % (4/81) pacientů ve skupině s placebem.

#### *Otevřená prodloužená fáze*

Ze 140 pacientů, kteří dokončili studii 332, vstoupilo 114 pacientů (81,4 %) do prodloužené fáze. Pacienti z randomizované studie byli převedeni na perampanel v průběhu 6 týdnů, následovaných dlouhodobou udržovací fází ( $\geq 1$  rok). V prodloužené fázi mělo 73,7 % (84/114) pacientů modální denní dávku perampanelu vyšší než 4–8 mg/den a 16,7 % (19/114) mělo modální denní dávku vyšší než 8–12 mg/den. Pokles frekvence primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů nejméně o 50 % byl pozorován u 65,9 % (29/44) pacientů po 1 roce léčby během prodloužené fáze (vzhledem k počáteční frekvenci záchvatů před léčbou perampanelem). Tyto údaje jsou v souladu s těmi, které vyjadřují procentuální změnu ve frekvenci záchvatů, a prokázaly, že 50% podíl respondérů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty byl celkově stabilní v čase od 26. týdne až do konce 2. roku. Podobné výsledky byly zaznamenány u všech záchvatů a absencí vs. myoklonických záchvatů, které byly hodnoceny v průběhu času.

#### *Přechod na monoterapii*

V retrospektivní studii klinické praxe přešlo 51 pacientů s epilepsií, kteří užívali perampanel jako přídatnou terapii, na monoterapii perampanelem. Většina těchto pacientů měla v anamnéze parciální záchvaty. Čtrnáct (14) z těchto pacientů (27 %) se v dalších měsících vrátilo k přídatné terapii. Třicet čtyři (34) pacientů bylo sledováno po dobu alespoň 6 měsíců a 24 z nich (71 %) bylo léčeno perampanelem v monoterapii po dobu alespoň 6 měsíců. Deset (10) pacientů bylo sledováno po dobu alespoň 18 měsíců a 3 z nich (30 %) byli léčeni perampanelem v monoterapii po dobu alespoň 18 měsíců.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s perampanelem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě farmakorezistentní epilepsie (epileptické syndromy související s lokalitou a věkem) (informace o použití u dospívajících a u dětí viz bod 4.2).

Tři pivotní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze III zahrnovaly 143 dospívajících ve věku 12 až 18 let. Výsledky u těchto dospívajících byly podobné výsledkům pozorovaným u dospělé populace.

Studie 332 zahrnovala 22 dospívajících ve věku 12 až 18 let. Výsledky u těchto dospívajících byly podobné výsledkům pozorovaným u dospělé populace.

Za účelem hodnocení krátkodobých účinků perampanelu (cílové rozmezí dávek 8 až 12 mg denně) jako přídatné terapie na kognici byla provedena 19týdenní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s otevřenou prodlouženou fází (studie 235) u 133 dospívajících pacientů (perampanel n = 85, placebo n = 48) ve věku 12 až méně než 18 let, s neadekvátně kontrolovanými parciálními záchvaty. Kognitivní funkce byla hodnocena pomocí t-skóre celkové kognice v systému *Cognitive Drug Research* (CDR), což je kompozitní skóre derivované z 5 domén, testujících schopnost pozornosti, souvislost pozornosti, kvalitu epizodické sekundární paměti, kvalitu pracovní paměti a rychlost paměti. Průměrná změna (směrodatná odchylka) t-skóre celkové kognice v systému CDR od začátku do konce dvojitě zaslepené léčby (19 týdnů) byla 1,1 (7,14) ve skupině s placebem a (mínus) -1,0 (8,86) ve skupině s perampanelem, s rozdílem v průměrech stanovených metodou nejmenších čtverců (95% interval spolehlivosti) = (mínus) -2,2 (-5,2; 0,8) mezi léčebnými skupinami. Mezi léčebnými skupinami nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ( $p = 0,145$ ). Počáteční t-skóre celkové kognice v systému CDR bylo 41,2 (10,7) pro placebo a 40,8 (13,0) pro perampanel. U pacientů s perampanelem v otevřeném prodloužení (n = 112) byla průměrná změna (směrodatná odchylka) t-skóre celkové kognice v systému CDR od začátku do konce otevřené léčby (52 týdnů) (mínus) -1,0 (9,91). Tento výsledek nebyl statisticky významný ( $p = 0,96$ ). Po až 52 týdnech léčby perampanelem (n = 114) nebyl pozorován žádný účinek na růst kostí. Po až 104 týdnech léčby (n = 114) nebyly pozorovány žádné účinky na tělesnou hmotnost, výšku a pohlavní vývoj.

Byla provedena otevřená nekontrolovaná studie (studie 311) k posouzení vztahu expozice a účinnosti perampanelu jako přídatné léčby u 180 pediatrických pacientů (ve věku od 4 do 11 let) s nedostatečně kontrolovanými parciálními záchvaty nebo primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Po dobu 11 týdnů byla u pacientů prováděna titrace na cílovou dávku 8 mg/den nebo nejvyšší tolerovanou dávku (nepřesahující 12 mg/den) u pacientů, kteří neužívali současně antiepileptika indukující CYP3A (karbamazepin, oxkarbazepin, eslikarbazepin a fenytoin), nebo na 12 mg/den nebo nejvyšší tolerovanou dávku (nepřesahující 16 mg/den) u pacientů užívajících současně antiepileptikum indukující CYP3A. Dávka perampanelu dosažená na konci titrace byla udržována po dobu 12 týdnů (celkem 23 týdnů expozice na konci základní studie). Pacienti, kteří vstoupili do fáze prodloužení, byli léčeni dalších 29 týdnů s celkovou dobou expozice 52 týdnů.

U pacientů s parciálními záchvaty (n = 148 pacientů) byl medián změny frekvence záchvatů za 28 dní, výskytu 50% nebo vyšší odpovědi a výskytu dnů bez záchvatu po 23 týdnech léčby perampanelem -40,1 %, 46,6 % (n = 69/148) a 11,5 % (n = 17/148) pro celkový počet parciálních záchvatů. Účinky léčby na medián snížení četnosti záchvatů (týdny 40-52: n = 108 pacientů, -69,4 %), výskytu 50% odpovědi (týdny 40-52: 62,0 %, n = 67/108) a výskytu dnů bez záchvatu (týdny 40-52: 13,0 %, n = 14/108) po 52 týdnech léčby perampanelem přetrvávaly.

V podskupině pacientů s parciálními záchvaty se sekundárně generalizovanými záchvaty (n = 54 pacientů) byly odpovídající hodnoty -58,7 %, 64,8 % (n = 35/54) a 18,5 % (n = 10/54) u pacientů se sekundárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Účinky léčby na medián snížení četnosti záchvatů (týdny 40-52: n = 41 pacientů, -73,8 %), výskytu 50% odpovědi (týdny 40-52: 80,5 %, n = 33/41) a výskytu dnů bez záchvatu (týdny 40-52: 24,4 %, n = 10/41) po 52 týdnech léčby perampanelem přetrvávaly.

U pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (n = 22 pacientů, s 19 pacienty ve věku 7-< 12 let a 3 pacienty ve věku 4-< 7 let) byl medián změny frekvence záchvatů za 28 dní, výskytu 50% nebo vyšší odpovědi a výskytu dnů bez záchvatu byla -69,2 %, 63,6 % (n = 14/22) a 54,5 % (n = 12/22). Účinky léčby na medián snížení četnosti záchvatů (týdny 40-52: n = 13 pacientů, -100,0 %), výskytu 50% odpovědi (týdny 40-52: 61,5 %, n = 8/13) a výskytu dnů bez záchvatu (týdny 40-52: 38,5 %, n = 5/13) po 52 týdnech léčby perampanelem přetrvávaly. Tyto výsledky je třeba zvažovat opatrně, protože počet pacientů je velmi malý.

Podobné výsledky byly získány u podskupiny pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty idiopatické generalizované epilepsie (n = 19 pacientů, se 17 pacienty ve věku 7-< 12 let a 2 pacienty ve věku 4-< 7 let; odpovídající hodnoty byly -56,5 %, 63,2 % (n = 12/19) a 52,6 % (n = 10/19). Účinky léčby na medián snížení četnosti záchvatů (týdny 40-52: n = 11 pacientů, -100,0 %), výskytu 50% odpovědi (týdny 40-52: 54,5 %, n = 6/11) a výskytu dnů bez záchvatu (týdny 40-52: 36,4 %, n = 4/11) po 52 týdnech léčby perampanelem přetrvávaly. Tyto výsledky je třeba zvažovat opatrně, protože počet pacientů je velmi malý.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika perampanelu byla hodnocena u zdravých dospělých subjektů (věkové rozmezí 18 až 79 let), dospělých, dospívajících a pediatrických pacientů s parciálními záchvaty a s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, dospělých s Parkinsonovou chorobou, dospělých s diabetickou neuropatií, dospělých s roztroušenou sklerózou a pacientů s poruchou funkce jater.

### Absorpce

Perampanel je po perorálním podání snadno absorbován bez průkazu výrazného metabolismu prvního průchodu (*first-pass* metabolismus). Podávání tablet perampanelu současně s jídlem s vysokým obsahem tuku nemělo vliv na maximální plazmatickou expozici ( $C_{max}$ ) ani celkovou expozici (AUC<sub>0-inf</sub>) perampanelu. Hodnota  $t_{max}$  byla dosažena přibližně o 1 hodinu později v porovnání s dosažením hodnoty  $t_{max}$  nalačno.

### Distribuce

Údaje z *in vitro* studií naznačují, že se perampanel přibližně z 95 % váže na plazmatické bílkoviny.

*In vitro* studie ukazují, že perampanel není substrátem ani významným inhibitorem transportních polypeptidů organických aniontů (OATP) 1B1 a 1B3, transportérů organických aniontů (OAT) 1, 2, 3 a 4, transportérů organických kationtů (OCT) 1, 2 a 3 a efluxních transportérů P-glykoproteinu a proteinu rezistence karcinomu prsu (BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*).

### Biotransformace

Perampanel je výrazně metabolizován primární oxidací a následně glukuronidací. Podle výsledků klinické studie u zdravých subjektů, kterým byl podáván radioaktivně značený perampanel, a *in vitro* studií za použití lidských rekombinantních CYP a lidských jaterních mikrozomů je metabolismus perampanelu zprostředkován především CYP3A.

Po podání radioaktivně značeného perampanelu byla v plazmě pozorována pouze stopová množství perampanelu.

### Eliminace

Po podání radioaktivně značené dávky perampanelu buď 8 zdravým dospělým nebo starším subjektům bylo přibližně 30 % radioaktivity zjištěno v moči a 70 % ve stolici. Zjištěnou radioaktivitu v moči a ve stolici primárně tvořila směs oxidovaných a konjugovaných metabolitů. V populační farmakokinetické analýze souhrnných údajů z 19 studií fáze 1 byla průměrná hodnota  $t_{1/2}$  perampanelu 105 hodin. Při podávání v kombinaci se silným induktorem CYP3A karbamazepinem činila průměrná hodnota  $t_{1/2}$  25 hodin.

### Linearita/nelinearita

V populační farmakokinetické analýze na základě sdružených údajů z dvaceti studií fáze 1 u zdravých subjektů, které užívaly perampanel v dávce mezi 0,2 a 36 mg v jedné nebo více dávkách, jedné studie fáze II a pěti studií fáze III u pacientů s parciálními záchvaty, kteří dostávali perampanel v dávce mezi 2 a 16 mg/den, a dvou studií fáze III u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, kteří užívali perampanel v dávce mezi 2 a 14 mg/den, byl zjištěn lineární vztah mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi perampanelu.

### Zvláštní populace

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika perampanelu po podání jediné dávky 1 mg byla hodnocena u 12 pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (skóre dle Childa a Puga A, respektive B) v porovnání s 12 zdravými, demograficky odpovídajícími subjekty. Průměrná zdánlivá clearance nenávaného perampanelu u pacientů s lehkou poruchou byla 188 ml/min oproti 338 ml/min u odpovídajících kontrolních subjektů, a u pacientů se středně těžkou poruchou byla 120 ml/min oproti 392 ml/min u odpovídajících kontrolních subjektů. Poločas  $t_{1/2}$  byl delší u pacientů s lehkou poruchou (306 h oproti 125 h) a pacientů se středně těžkou poruchou (295 h oproti 139 h) v porovnání s odpovídajícími zdravými subjekty.

#### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika perampanelu nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin formálně hodnocena. Eliminace perampanelu probíhá téměř výhradně prostřednictvím metabolismu následovaného rychlým vylučováním metabolitů; v plazmě jsou pozorována jen stopová množství metabolitů perampanelu. V populační farmakokinetické analýze u pacientů s parciálními záchvaty, kteří měli hodnoty clearance kreatininu od 39 do 160 ml/min a kterým byl v placebem kontrolovaných klinických studiích podáván perampanel v dávce do 12 mg/den, nebyla clearance perampanelu ovlivněna clearance kreatininu. V populační farmakokinetické analýze u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, kteří dostávali perampanel v dávce do 8 mg/den v klinické studii kontrolované placebem, nebyla clearance perampanelu ovlivněna vstupní hodnotou clearance kreatininu.

#### *Pohlaví*

V populační farmakokinetické analýze u pacientů s parciálními záchvaty, kterým byl v placebem kontrolovaných klinických studiích podáván perampanel v dávce do 12 mg/den, a u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, kteří dostávali perampanel v dávce do 8 mg/den, byla clearance perampanelu u žen (0,54 l/h) o 18 % nižší než u mužů (0,66 l/h).

#### *Starší pacienti (od 65 let)*

V populační farmakokinetické analýze u pacientů s parciálními záchvaty (ve věku 12 až 74 let) a u pacientů s primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty (ve věku 12 až 58 let), kterým byl v placebem kontrolovaných klinických studiích podáván perampanel v dávce do 8 nebo 12 mg/den, nebyl zjištěn žádný výrazný vliv věku na clearance perampanelu. U starších pacientů není nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

#### *Pediatrická populace*

V populační farmakokinetické analýze na základě sdružených údajů od dětí ve věku 4 až 11 let, dospívajících pacientů ve věku  $\geq 12$  let a dospělých se clearance perampanelu zvyšovala se zvyšováním tělesné hmotnosti. Proto je nutná úprava dávky u dětí ve věku od 4 do 11 let s tělesnou hmotností  $< 30$  kg (viz bod 4.2).

### Studie lékových interakcí

### *In vitro hodnocení lékových interakcí*

#### *Inhibice enzymů metabolizujících léky*

U lidských jaterních mikrozomů měl perampanel (30 µmol/l) z hlavních jaterních enzymů CYP a UGT slabý inhibiční účinek na CYP2C8 a UGT1A9.

#### *Indukce enzymů metabolizujících léky*

V porovnání s pozitivními kontrolami (včetně fenobarbitalu a rifampicinu) bylo zjištěno, že perampanel z hlavních jaterních enzymů CYP a UGT v kultuře lidských hepatocytů slabě indukuje CYP2B6 (30 µmol/l) a CYP3A4/5 ( $\geq 3$  µmol/l).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studii fertility u potkanů byly u samic při maximálních tolerovaných dávkách (30 mg/kg) pozorovány prodloužené a nepravidelné estrální cykly. Tyto změny však neměly vliv na fertilitu ani časný vývoj embrya. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu sameců.

Vylučování do mateřského mléka bylo u potkanů měřeno 10 dní po vrhu. Maximální hodnoty byly dosaženy po 1 hodině a byly 3,65krát vyšší než hladiny v plazmě.

Ve studii toxicity v prenatálním a postnatálním vývoji u potkanů byly při dávkách toxických pro matku zaznamenány abnormality při vrhu a kojení a stoupl počet narození mrtvých mláďat. Behaviorální a reprodukční vývoj mláďat nebyl ovlivněn, ale některé parametry fyzického vývoje vykazovaly zpoždění, které bylo pravděpodobně sekundárním důsledkem farmakologických účinků perampanelu na CNS. Průchod placentární bariérou byl relativně nízký – v plodu bylo zjištěno 0,09 % nebo méně podané dávky.

Neklinické údaje neodhalily genotoxické účinky ani kancerogenní potenciál perampanelu. Podávání maximálních tolerovaných dávek potkanům a opicím mělo za následek farmakologické klinické příznaky u CNS a nižší konečnou tělesnou hmotnost. V klinické patologii nebo histopatologii nebyly zjištěny žádné změny, které by bylo možné přímo připisovat perampanelu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Monohydrát laktosy  
Částečně substituovaná hyprolosa  
Povidon  
Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva:

Perampanel Orion 2 mg potahované tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Orion 4 mg potahované tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Orion 6 mg potahované tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 8000

Mastek

Červený oxid železitý (E 172)

Perampanel Orion 8 mg potahované tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E 171)

Červený oxid železitý (E 172)

Černý oxid železitý (E 172)

Perampanel Orion 10 mg potahované tablety

Hypromelosa

Mastek

Makrogol 8000

Oxid titaničitý (E 171)

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Perampanel Orion 12 mg potahované tablety

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 8000

Hlinitý lak indigokarmínu (E 132)

Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/Al blistr pro 7, 28, 84, 98 potahovaných tablet.

HDPE lahvička s 30 potahovanými tabletami s dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylenový uzávěr s bílým neprůhledným vnějším uzávěrem, průsvitným vnitřním uzávěrem a vložkou).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finsko

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Perampanel Orion 2 mg potahované tablety:	21/297/24-C
Perampanel Orion 4 mg potahované tablety:	21/298/24-C
Perampanel Orion 6 mg potahované tablety:	21/299/24-C
Perampanel Orion 8 mg potahované tablety:	21/300/24-C
Perampanel Orion 10 mg potahované tablety:	21/301/24-C
Perampanel Orion 12 mg potahované tablety:	21/302/24-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 5. 2026

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 5. 2026