

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 2 mg περιέχει 78,5 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E275 στη μία πλευρά και '2' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά

φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή

αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπανέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

<b>Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)</b>	<b>Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa</b>	<b>Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)</b>
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαιντοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

1) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπατέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπατέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπατέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπατέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπατέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπατέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπατέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπατέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπατέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπατέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπατέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπατέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπατέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοκοναζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην  $C_{max}$  ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπατέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή

άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompa, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompa. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompa. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενήλικους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οινοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό

πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε αρρένες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικά βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7 αποκλειστικά και μόνο για την πρώτη εβδομάδα δοσολογίας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 4 mg περιέχει 157,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E277 στη μία πλευρά και '4' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά



φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν αποκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή

αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπατέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπατέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπατέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπατέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

<b>Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)</b>	<b>Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa</b>	<b>Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)</b>
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαιντοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

2) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπανέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπανέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπανέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπανέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπανέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπανέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπανέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπανέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπανέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοконаζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην C<sub>max</sub> ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή

άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompa, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompa. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompa. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		Διπλωπία Θαμπή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>		Τίγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		Ναυτία
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Οσφυαλγία
<b>Γενικές διαταραχές</b>		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		Αυξημένο σωματικό βάρος
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Πτώση

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενήλικους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οιοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό



πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε άρρενες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικώς βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 6 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 6 mg περιέχει 151,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Ροζ χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E294 στη μία πλευρά και '6' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά

φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή



αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπανέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)	Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa	Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαινυτοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

3) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπανέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπανέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπανέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπανέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπανέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπανέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπανέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπανέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπανέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοконаζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην  $C_{max}$  ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή

άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompa, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompa. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompa. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		Διπλωπία Θαμπή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>		Τίγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		Ναυτία
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Οσφυαλγία
<b>Γενικές διαταραχές</b>		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		Αυξημένο σωματικό βάρος
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Πτώση

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενήλικους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οινοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό

πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε αρρένες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.



## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικώς βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 8 mg περιέχει 149,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Μωβ χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E295 στη μία πλευρά και '8' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά

φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή

αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπανέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

<b>Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)</b>	<b>Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa</b>	<b>Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)</b>
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαιντοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

4) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπανέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπανέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπανέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπανέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπανέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπανέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπανέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπανέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπανέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοконаζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην  $C_{max}$  ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή



άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompa, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompa. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompa. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</b>	<b>Πολύ συχνές</b>	<b>Συχνές</b>
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		Διπλωπία Θαμπή όραση
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>		Τίγγος
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		Ναυτία
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		Οσφυαλγία
<b>Γενικές διαταραχές</b>		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>		Αυξημένο σωματικό βάρος
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>		Πτώση

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενήλικους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οινοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό

πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε αρρένες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικώς βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)  
Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**



## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 147,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Πράσινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E296 στη μία πλευρά και '10' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά

φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή

αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπανέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)	Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa	Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαινυτοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

5) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπανέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπανέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπανέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπανέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπανέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπανέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπανέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπανέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοконаζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπανέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπανέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοконаζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπανέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην  $C_{max}$  ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή

άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompra, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompra. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompra. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενηλίκους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οιοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχωρηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό

πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε άρρενες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικά βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)  
Κυανό #2/Ινδικοκαρμίνιο αργιλούχος λάκα (E132)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 12 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις: Κάθε δισκίο 12 mg περιέχει 145,0 mg μονοϋδρικής λακτόζης. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Μπλε χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E297 στη μία πλευρά και '12' στην άλλη πλευρά

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycombra ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς με επιληψία ηλικίας 12 ετών και άνω.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

##### *Ενήλικες και έφηβοι*

Το Fycombra πρέπει να τιτλοποιείται, ανάλογα με την ατομική απόκριση του ασθενούς, προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ισορροπία μεταξύ αποτελεσματικότητας και ανοχής.

Η περαμπανέλη πρέπει λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

Η περαμπανέλη σε δόσεις των 4 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική θεραπεία σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης.

Η θεραπεία με Fycombra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν την ημιζωή της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5) πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από ό,τι σε μεσοδιαστήματα της 1 εβδομάδας.

Κατά τη διακοπή του Fycombra, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράλειψη μίας δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση του.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες της μίας δόσεις, για μια συνεχή περίοδο μικρότερης των 5 χρόνων ημιζωής (3 εβδομάδες για ασθενείς που δεν λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης, 1 εβδομάδα για ασθενείς που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά



φάρμακα (AEDs) που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί η επανέναρξη της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει τη θεραπεία με περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζώης, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompa σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ατόμων ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τα νεότερα άτομα. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένα άτομα που έλαβαν θεραπεία με περαμπανέλη (σε διπλά τυφλές μελέτες που διεξήχθησαν για μη επιληπτικές ενδείξεις) δεν απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη την ενδεχόμενη αλληλεπίδραση φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Η χρήση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση δεν συνιστάται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι αυξήσεις της δόσης σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να βασίζονται στην κλινική απόκριση και την ανοχή. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να ξεκινήσει με δόση των 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιήθουν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg με περιοδικότητα τουλάχιστον δύο εβδομάδων βάσει της ανεκτικότητας και της ανοχής.

Η δοσολογία της περαμπανέλης για ασθενείς με ήπια και μέτρια δυσλειτουργία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

Η χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompa πρέπει να λαμβάνεται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα του ύπνου. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Δεν πρέπει να μασάται, να θρυμματίζεται ή να διαχωρίζεται. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Αυτοκτονικός ιδεασμός

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων έχει επίσης δείξει ένα

μικρό αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός που οδηγεί σε αυτό τον κίνδυνο δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την περαμπανέλη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εξετάζεται η κατάλληλη θεραπεία. Οι ασθενείς (και οι φροντιστές των ασθενών) πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών (βλ. παράγραφο 4.7).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης συνιστώνται κατά τη χρήση του Fycompra (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Τέλος της θεραπείας

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής της και της επακόλουθης βραδείας μείωσης στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, η περαμπανέλη μπορεί να διακοπεί απότομα, εάν είναι απολύτως αναγκαίο.

#### Πτώσεις

Φαίνεται να υπάρχει ένας αυξημένος κίνδυνος πτώσεων, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Ο υποκείμενος λόγος δεν είναι σαφής.

#### Επιθετικότητα

Περιπτώσεις επιθετικότητας έχουν αναφερθεί και σχετίζονται με τη δόση, δεδομένου ότι αναφέρθηκαν πιο συχνά με υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από αυτά τα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και υποχώρησαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, οι αναφορές επιθετικότητας ήταν σοβαρές, κάτι που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας. Ως εκ τούτου, πρέπει να ακολουθείται τιτλοποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και πρέπει να εξετάζεται μείωση της δόσης σε περίπτωση επιμονής των συμπτωμάτων επιθετικότητας.

#### Πιθανότητα κατάχρησης

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα κατάχρησης περαμπανέλης.

#### Συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που ελάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Τα 50% ποσοστά ανταποκριθέντων στις ομάδες των 4 mg, 8 mg και 12 mg ήταν αντίστοιχα 23,0%, 31,5%, και 30,0% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 33,3%, 46,5% και 50,0% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάταξη από συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Άλλα συγχορηγούμενα (μη αντιεπιληπτικά) φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ή αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή

αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, αφού τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

#### Μονοθεραπεία

Δύο έως 6,5% των ασθενών που ελάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια των τελευταίων 28 ημερών της θεραπείας σε σύγκριση με 0% -1,7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της διακοπής των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων προκειμένου να επιτευχθεί μονοθεραπεία με περαμπανέλη.

Το Fycompa περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή με δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το Fycompa δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Από του στόματος αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που ελάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompa έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της  $C_{max}$  και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompa 12 mg ενώ η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompa 12 mg/ημέρα και να χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες και αξιολογήθηκαν στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Συγχορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο (AED)	Επίδραση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED) στη συγκέντρωση του Fycompa	Επίδραση του Fycompa στη συγκέντρωση του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (AED)
Καρβαμαζεπίνη	3 φορές μείωση	<10% μείωση
Κλοβαζάμη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Κλοναζεπάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Λαμοτριγίνη	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Λεβετιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση <sup>1)</sup>
Φαινοβαρβιτάλη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Φαινυτοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

6) Ο ενεργός μεταβολίτης μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη δεν εξετάστηκε.

Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα γνωστά ως επαγωγείς ενζύμων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την κάθαρση της περαμπατέλης και συνεπώς μειώνουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης στο πλάσμα.

Η καρβαμαζεπίνη, ένας γνωστός ισχυρός επαγωγέας ενζύμων, μείωσε τα επίπεδα της περαμπατέλης κατά δύο τρίτα σε μια μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα.

Παρόμοιο αποτέλεσμα σημειώθηκε σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπατέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), φαινυτοΐνη (2 φορές) και οξκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλ. παράγραφο 5.2). Αυτή η επίδραση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και να αντιμετωπίζεται όταν προστίθενται ή αποσύρονται αυτά τα αντιεπιληπτικά φάρμακα από το θεραπευτικό σχήμα του ασθενούς.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν Fycompa έως και 12 mg/ημέρα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβετιρακετάμης, της φαινοβαρβιτάλης, της φαινυτοΐνης, της τοπιραμάτης, της ζονισαμίδης, της καρβαμαζεπίνης, της κλοβαζάμης, της λαμοτριγίνης και του βαλπροϊκού οξέος, στην υψηλότερη δόση περαμπατέλης που έχει αξιολογηθεί (12 mg/ημέρα).

Στην ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού με επιληψία, διαπιστώθηκε ότι η περαμπατέλη μείωσε την κάθαρση της οξκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγή κυτοσόλης στον ενεργό μεταβολίτη, μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνη. Η επίδραση της περαμπατέλης στις συγκεντρώσεις της μονο-υδροξυ-καρβαζεπίνης δεν είναι γνωστή.

Η περαμπατέλη χορηγείται έως το κλινικό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs).

#### Επίδραση της περαμπατέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompa (6 mg εφάπαξ ημερησίως για 20 ημέρες) μείωσε την AUC της μιδαζολάμης κατά 13%. Μια μεγαλύτερη μείωση στην έκθεση της μιδαζολάμης (ή άλλα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A) δεν μπορεί να αποκλειστεί σε υψηλότερες δόσεις Fycompa.

#### Επίδραση των επαγωγέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπατέλης

Ισχυροί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450, όπως η ριφαμπικίνη και το υπερικό, αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμάκων και μπορεί επίσης να μειώσει τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης.

#### Επίδραση των αναστολέων του κυτοχρώματος P450 στη φαρμακοκινητική της περαμπατέλης

Σε υγιή άτομα, ο αναστολέας του CYP3A4 κετοκοναζόλη (400 mg εφάπαξ ημερησίως για 10 ημέρες) αύξησε την AUC της περαμπατέλης κατά 20% και παρέτεινε το χρόνο ημιζωής της περαμπατέλης κατά 15% (67,8 ώρες έναντι 58,4 ώρες). Δεν μπορούν να αποκλειστούν μεγαλύτερες επιδράσεις όταν η περαμπατέλη συνδυάζεται με έναν αναστολέα του CYP3A με μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής από την κετοκοναζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας. Ισχυροί αναστολείς άλλων ισομορφών του κυτοχρώματος P450 θα μπορούσαν δυνητικά επίσης να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της περαμπατέλης.

*Λεβοντόπα.* Σε υγιή άτομα, το Fycompa (4 mg εφάπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην  $C_{max}$  ή την AUC της λεβοντόπα.

#### Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπατέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή

άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας αξιολόγησης 5 σημείων της κατάστασης της διάθεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν το Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Το Fycompra δεν συνιστάται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

#### Εγκυμοσύνη

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπανέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν υπέδειξαν τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία με Fycompra λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να μην οδηγούν οχήματα, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα ή να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν η περαμπανέλη επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις εργασίες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε όλες τις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 1.639 άτομα έχουν λάβει περαμπανέλη από τα οποία 1.174 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας: Σε ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7%, 4,2% και 13,7% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνότερα ( $\geq 1\%$  στο σύνολο της ομάδας που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

#### Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα παρακάτω, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της πλήρους βάσεως δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompa, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η αρχική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε εξετάζοντας όλες τις εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) στις διπλά τυφλές Φάσης 3 μελέτες επιληψίας που εμφανίστηκαν σε  $\geq 2\%$  των ασθενών στο σύνολο της ομάδας που έλαβε Fycompa. Εξετάστηκαν επίσης τα ακόλουθα: το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης υψηλότερο από εκείνο με εικονικό φάρμακο, η σοβαρότητα, η βαρύτητα και τα ποσοστά διακοπής λόγω των συμβάντων, οι αναλύσεις της έκθεσης και της δόσης-απόκρισης και η συνεκτικότητα με τη φαρμακολογία του Fycompa. Οι εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) που εμφανίστηκαν σε μικρότερη συχνότητα και πληρούσαν τα ίδια κριτήρια με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας (TEAEs) εξετάστηκαν επίσης. Η ακόλουθη συνθήκη χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

Η δόση των 2 mg/ημέρα δεν συμπεριλήφθηκε στην παρούσα αξιολόγηση διότι δεν θεωρείται ότι είναι μια αποτελεσματική δόση και τα ποσοστά των εμφανιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω θεραπείας (TEAEs) σε αυτή την ομάδα δόσης ήταν γενικά συγκρίσιμα με, ή χαμηλότερα, από εκείνα στην ομάδα εικονικού φαρμάκου.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγγλυτική κατάσταση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Τίγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές		Διαταραχή βάδισης Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 143 εφήβων, η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε εφήβους αναμένεται να είναι όμοια με εκείνα στους ενηλίκους.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία της περαμπανέλης στους ανθρώπους. Σε μια αναφορά μιας εκ προθέσεως υπερδοσολογίας που θα μπορούσε να έχει οδηγήσει σε μια δόση έως και 264 mg, ο ασθενής εμφάνισε επεισόδια μεταβολής της νοητικής κατάστασης, διέγερσης και επιθετικής συμπεριφοράς και ανέκαμψε χωρίς επακόλουθα. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο διαθέσιμο για τις επιδράσεις της περαμπανέλης. Ενδείκνυται γενική υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς που περιλαμβάνει τον έλεγχο των ζωτικών σημείων και την παρακολούθηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου ημιζωής της, οι επιδράσεις που προκαλούνται από την περαμπανέλη θα μπορούσαν να παραταθούν. Λόγω της χαμηλής νεφρικής κάθαρσης ειδικές παρεμβάσεις, όπως η προκαλούμενη διούρηση, η αιμοκάθαρση ή η αιμοπροσρόφηση, δεν αναμένεται να έχουν αξία.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιεπιληπτικά, άλλα αντιεπιληπτικά, κωδικός ATC: N03AX22

#### Μηχανισμός δράσης

Η περαμπανέλη είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του ιονοτροπικού AMPA (α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλο-4-ισοξαζολοπροπιονικό οξύ) υποδοχέα του γλουταμινικού οξέος σε μετα-συναπτικούς νευρώνες. Το γλουταμινικό οξύ είναι ο κύριος διεγερτικός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος και έχει εμπλακεί σε μια σειρά από νευρολογικές διαταραχές που προκαλούνται από νευρωνική υπερδιέγερση. Η ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων από το γλουταμινικό οξύ πιστεύεται ότι ευθύνεται για τη γρηγορότερη διεγερτική συναπτική διαβίβαση στον εγκέφαλο. Σε *in vitro* μελέτες, η περαμπανέλη δεν ανταγωνίστηκε το AMPA στη σύνδεση με τον AMPA υποδοχέα, αλλά η σύνδεση της περαμπανέλης εκτοπίστηκε από μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του AMPA υποδοχέα, υποδεικνύοντας ότι η περαμπανέλη είναι ένας μη συναγωνιστικός ανταγωνιστής του AMPA υποδοχέα. *In vitro*, η περαμπανέλη ανέστειλε την επαγόμενη από το AMPA (αλλά όχι επαγόμενη από το NMDA) αύξηση στο ενδοκυττάριο ασβέστιο. *In vivo*, η περαμπανέλη παρέτεινε σημαντικά τη λανθάνουσα περίοδο των επιληπτικών κρίσεων σε ένα μοντέλο επιληπτικών κρίσεων επαγόμενες από το AMPA.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η περαμπανέλη ασκεί τις αντιεπιληπτικές δράσεις της στον άνθρωπο αναμένεται να διευκρινιστεί πλήρως.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη βάσει συγκεντρωτικών στοιχείων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Η έκθεση στην περαμπανέλη συσχετίζεται με τη μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

Ψυχοκινητική απόδοση. Εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις των 8 mg και 12 mg εξασθένησαν την ψυχοκινητική απόδοση σε υγιείς εθελοντές κατά ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της χορήγησης δόσης περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία. Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση και τη μνήμη χρησιμοποιώντας ένα πρότυπο σύνολο αξιολογήσεων, δεν βρέθηκε καμία επίδραση της περαμπανέλης μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις περαμπανέλης έως και 12 mg/ημέρα.

Εγρήγορση και διάθεση. Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά τη χορήγηση δόσης των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οινοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας το προφίλ της κλίμακας 5 σημείων αξιολόγησης της κατάστασης της διάθεσης.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία. Η περαμπανέλη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc όταν χορηγήθηκε σε ημερήσιες δόσεις έως και 12 mg/ημέρα και δεν είχε δοσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Fycompa σε επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης τεκμηριώθηκε σε τρεις συμπληρωματικής θεραπείας διάρκειας 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές δοκιμές σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς. Τα άτομα είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs). Κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου διάρκειας 6 εβδομάδων, τα άτομα έπρεπε να έχουν περισσότερες από πέντε επιληπτικές κρίσεις με καμία περίοδο πλήρως απαλλαγμένη από τις επιληπτικές κρίσεις να μην υπερβαίνει τις 25 ημέρες. Σε αυτές τις τρεις μελέτες, τα άτομα είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών ελάμβαναν δύο έως τρία συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα (AEDs) με ή χωρίς ταυτόχρονη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Οι δύο μελέτες (μελέτες 304 και 305) συνέκριναν τις δόσεις του Fycompa των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις του Fycompa των 2, 4 και 8 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο. Και στις τρεις μελέτες, μετά από μια αρχική φάση διάρκειας 6 εβδομάδων για την τεκμηρίωση της συχνότητας των αρχικών επιληπτικών κρίσεων πριν από την τυχαιοποίηση, τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν και τιτλοποιήθηκαν στην τυχαιοποιημένη δόση. Κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης και στις τρεις μελέτες, η θεραπεία ξεκίνησε με δόση των 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση-στόχο. Τα άτομα που εμφάνισαν μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις μελέτες, τη φάση τιτλοποίησης ακολούθησε η φάση συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά την οποία οι ασθενείς επρόκειτο να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση Fycompa.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με δόση των 4 mg, 35% με δόση των 8 mg και 35% με δόση των 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (αρχική τιμή στη φάση της θεραπείας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκε με τη θεραπεία με Fycompa σε δόσεις των 4 mg/ημέρα (Μελέτη 306), των 8 mg/ημέρα (Μελέτες 304, 305 και 306) και των 12 mg/ημέρα (Μελέτες 304 και 305). Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η εφάπαξ ημερήσια χορήγηση της περαμπανέλης σε δόσεις των 4 mg έως 12 mg ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο ως συμπληρωματική θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό.

Τα δεδομένα από ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες καταδεικνύουν ότι παρατηρείται βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων με εφάπαξ ημερήσια δόση Fycompa των 4 mg και αυτό το όφελος ενισχύεται καθώς η δόση αυξάνεται στα 8 mg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε όφελος αποτελεσματικότητας στη δόση των 12 mg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg στο συνολικό



πληθυσμό. Παρατηρήθηκε όφελος στη δόση των 12 mg σε ορισμένους ασθενείς που ανέχτηκαν τη δόση των 8 mg και όταν η κλινική απόκριση σε αυτή τη δόση ήταν ανεπαρκής. Μια κλινικά σημαντική μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο επετεύχθη ακόμα και από τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης δόσης όταν οι ασθενείς κατέληξαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

#### Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n=1.186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 16 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Οι τρεις βασικές διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο φάσης 3 μελέτες περιλάμβαναν 143 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Fycompa σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ανθεκτικές στη θεραπεία επιληψίες (σχετιζόμενα με τη θέση εντόπισης και την ηλικία σύνδρομα επιληψίας) (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης έχουν μελετηθεί σε υγιή ενήλικα άτομα (εύρος ηλικίας 18 έως 79 ετών), ενήλικες και εφήβους με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας και άτομα με ηπατική δυσλειτουργία.

#### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η τροφή δεν επηρεάζει το βαθμό απορρόφησης, αλλά επιβραδύνει το ρυθμό απορρόφησης. Όταν χορηγείται με τροφή, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μειώνονται και καθυστερούν κατά 2 ώρες σε σύγκριση με τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας.

#### Κατανομή

Στοιχεία από *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι η περαμπανέλη συνδέεται κατά 95% περίπου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vitro* μελέτες δείχνουν ότι η περαμπανέλη δεν είναι υπόστρωμα ή σημαντικός αναστολέας των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3, των μεταφορέων οργανικών ανιόντων (OAT) 1, 2, 3 και 4, των μεταφορέων οργανικών κατιόντων (OCT) 1, 2 και 3 και των μεταφορέων απομάκρυνσης φαρμάκων Ρ-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντίστασης Καρκίνου του Μαστού (BCRP).

#### Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξειδωσης και διαδοχικής γλυκουρονιδίωσης. Ο πρωτογενής οξειδωτικός μεταβολισμός γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων *in vitro* μελετών που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα. Ωστόσο, ο μεταβολισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και δεν μπορούν να αποκλειστούν άλλες μεταβολικές οδοί.

Μετά τη χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης, μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρήθηκαν στο πλάσμα.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης σε 8 υγιείς ενήλικες ασθενείς, το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείται κυρίως από ένα μίγμα οξειδωτικών και συζευγμένων μεταβολιτών. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 Φάσης 1 μελέτες, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο  $t_{1/2}$  ήταν 25 ώρες.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιή άτομα, οι συγκεντρώσεις της περαμπανέλης στο πλάσμα αυξήθηκαν σε άμεση αναλογία με τις χορηγούμενες δόσεις στο εύρος των 2 έως 12 mg. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, βρέθηκε μια γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A και B, αντίστοιχα) σε σύγκριση με 12 υγιή, δημογραφικά όμοια άτομα. Η μέση φαινομενική κάθαρση της αδέσμευτης περαμπανέλης σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε άτομα με ήπια δυσλειτουργία (306 ώρες έναντι 125 ώρες) και μέτρια δυσλειτουργία (295 ώρες έναντι 139 ώρες) σε σύγκριση με όμοια υγιή άτομα.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης δεν έχουν επίσημα αξιολογηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η περαμπανέλη αποβάλλεται σχεδόν αποκλειστικά μέσω του μεταβολισμού που ακολουθείται από ταχεία απέκκριση των μεταβολιτών. Μόνον ίχνη των μεταβολιτών της περαμπανέλης παρατηρούνται στο πλάσμα. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με κάθαρση κρεατινίνης που κυμαινόταν από 39 έως 160 ml/min και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης.

#### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 17% χαμηλότερη σε θήλειες (0,605 l/h) από εκείνη σε άρρενες (0,730 l/h).

#### *Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ηλικιακό εύρος από 12 έως 74 ετών και που ελάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών σε Φάσης 3 κλινικές μελέτες, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ αυτού του πληθυσμού και του συνολικού πληθυσμού.

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

#### *Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30  $\mu\text{mol/l}$ ) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική δράση στο CYP2C8 και το UGT1A9, μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs.

#### *Επαγωγή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο*

Σε σύγκριση με θετικούς μάρτυρες (συμπεριλαμβανομένης της φαινοβαρβιτάλης, της ριφαμπικίνης), η περαμπανέλη βρέθηκε να επάγει ασθενώς το CYP2B6 (30  $\mu\text{mol/l}$ ) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$   $\mu\text{mol/l}$ ), μεταξύ των σημαντικότερων ηπατικών CYPs και UGTs σε καλλιεργημένα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και άτακτοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλειες. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν παρουσιάστηκε καμία επίδραση στη γονιμότητα του άρρενος.

Η απέκκριση στο μητρικό γάλα μετρήθηκε σε αρουραίους στις 10 ημέρες μετά τον τοκετό. Τα επίπεδα κορυφώθηκαν σε μία ώρα και ήταν 3,65 φορές τα επίπεδα στο πλάσμα.

Σε μια προ- και μεταγεννητική μελέτη ανάπτυξης τοξικότητας σε αρουραίους, μη φυσιολογικός τοκετός και θηλαστικές συνθήκες παρατηρήθηκαν σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και ο αριθμός των νεκρών εμβρύων αυξήθηκε στους απογόνους. Η συμπεριφορική και αναπαραγωγική ανάπτυξη του απογόνου δεν επηρεάστηκαν, αλλά μερικές παράμετροι της σωματικής ανάπτυξης έδειξαν κάποια καθυστέρηση, η οποία είναι πιθανώς δευτερογενής των επιδράσεων της περαμπανέλης στο ΚΝΣ βάσει της φαρμακολογίας. Η δίοδος διαμέσου του πλακούντα ήταν σχετικά χαμηλή. Το 0,09% ή λιγότερο της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στο έμβρυο.

Τα μη κλινικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η περαμπανέλη δεν ήταν γονοτοξική και δεν είχε ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση. Η χορήγηση των μέγιστων ανεκτών δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους οδήγησαν σε φαρμακολογικά βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξε καμία μεταβολή άμεσα οφειλόμενη στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης

Ποβιδόνη K-29/32

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο  
Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Κυανό #2/Ινδικοκαρμίνιο αργιλούχος λάκα (E132)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Συσκευασία των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο  
Τηλ: +44 (0)208 600 1400  
Φαξ: +44 (0)208 600 1401  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Eisai Manufacturing Ltd.  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield, Herts AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1. της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

### Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στο Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου,
- εντός 60 ημερών από την λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου),
- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

## **ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Δεν εφαρμόζεται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτί των 7 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 2 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompa 2 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 2 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτιά των 7, 28 και 84 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycospra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 4 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompa 4 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 4 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτιά των 7, 28 και 84 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 6 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**



**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 6 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 6 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτιά των 7, 28 και 84 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 8 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 8 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 8 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτιά των 7, 28 και 84 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 10 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 10 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Κουτιά των 7, 28 και 84 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 12 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη: για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

7 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.  
Από του στόματος χορήγηση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai Europe Limited  
European Knowledge Centre  
Mosquito Way  
Hatfield  
Hertfordshire  
AL10 9SN  
Ηνωμένο Βασίλειο

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/0/00/000/000

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompa 12 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycompra 12 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Fycopra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Fycopra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Fycopra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Fycopra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Fycopra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Fycopra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Περαμπανέλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Fycopra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Fycopra
3. Πώς να πάρετε το Fycopra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Fycopra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Fycopra και ποια είναι η χρήση του**

Το Fycopra περιέχει ένα φάρμακο που λέγεται περαμπανέλη. Ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αντιεπιληπτικά. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, όπου κάποιος έχει επαναλαμβανόμενους σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις). Σας έχει χορηγηθεί από τον γιατρό σας για τη μείωση του αριθμού των σπασμών που έχετε.

Το Fycopra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένης μορφής επιληψίας σε άτομα ηλικίας άνω των 12 ετών.

- Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των σπασμών που επηρεάζουν ένα μέρος του εγκεφάλου σας (ονομάζεται «εστιακή επιληπτική κρίση»).
- Αυτές οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις στη συνέχεια μπορεί ή όχι να ακολουθηθούν από ένα σπασμό που επηρεάζει ολόκληρο τον εγκέφαλό σας (ονομάζεται «δευτερογενής γενίκευση»).

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Fycopra**

#### **Μην πάρετε το Fycopra:**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην περαμπανέλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας προτού πάρετε το Fycompra εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή μέτρια ή σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Δεν πρέπει να πάρετε το Fycompra εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα ή μέτρια ή σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Προτού πάρετε αυτό το φάρμακο πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αλκοολισμού ή εξάρτησης από ουσίες.

- Το Fycompra μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας.
- Το Fycompra μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς στις πτώσεις, ιδιαίτερα εάν είστε ηλικιωμένο άτομο. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην ασθένειά σας.
- Το Fycompra μπορεί να σας κάνει επιθετικούς.

Αν συμβεί οποιοδήποτε από αυτά, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είχαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω αφού πάρετε το Fycompra (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Παιδιά**

Το Fycompra δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν είναι ακόμα γνωστές σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Fycompra**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό ισχύει και για φάρμακα που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή και φυτικά φάρμακα. Η λήψη του Fycompra με ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή να επηρεάσει τον τρόπο δράσης τους. Μην ξεκινήσετε και μη διακόψετε τη λήψη οποιοδήποτε άλλου φαρμάκου χωρίς να συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινυτοΐνη που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των σπασμών μπορεί να επηρεάσουν το Fycompra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτά τα φάρμακα διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Η φελβαμάτη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας) μπορεί επίσης να επηρεάσει το Fycompra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτό το φάρμακο διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Ορισμένα άλλα φάρμακα, όπως ριφαμπικίνη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων), υπερικό (St. John's Wort, βαλσαμόχορτο) (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του ήπιου άγχους) και κετοκοναζόλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων) μπορεί να επηρεάσουν το Fycompra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτά τα φάρμακα διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Από του στόματος αντισυλληπτικά (επίσης ονομάζονται «ορμονικά αντισυλληπτικά») Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycompra μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycompra πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης (όπως το προφυλακτικό ή το κολπικό διάφραγμα). Αυτό πρέπει να συνεχίσετε να το κάνετε για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας ποια μπορεί να είναι η κατάλληλη αντισύλληψη για εσάς.

### **Το Fycompra με οινόπνευμα**

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας προτού καταναλώσετε οινόπνευμα. Να είστε προσεκτικοί με την κατανάλωση οινοπνεύματος με φάρμακα επιληψίας, συμπεριλαμβανομένου του Fycompra.

- Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompra μπορεί να μειώσει το επίπεδο εγρήγορσής σας και να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές.
- Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompra μπορεί επίσης να επιδεινώσει οποιαδήποτε αισθήματα θυμού, σύγχυσης ή θλίψης.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

- Το Fycompra αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης προκειμένου να αποφευχθεί μια εγκυμοσύνη ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με Fycompra. Αυτό πρέπει να συνεχίσετε να το κάνετε για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycompra μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycompra πρέπει να χρησιμοποιείτε άλλες μορφές ασφαλούς και αποτελεσματικής αντισύλληψης (όπως το προφυλακτικό ή το κολπικό διάφραγμα). Αυτό πρέπει επίσης να το κάνετε για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συζητήστε με τον γιατρό σας ποια μπορεί να είναι η κατάλληλη αντισύλληψη για εσάς.

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά του Fycompra μπορούν να απεκκριθούν στο μητρικό γάλα.

Ο γιατρός θα σταθμίσει τα οφέλη και τους κινδύνους για το μωρό σας από τη λήψη του Fycompra ενώ θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές, έως ότου διαπιστώσετε πώς σας επηρεάζει το Fycompra.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με την επίδραση της επιληψίας σας στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανών.

- Το Fycompra μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Εάν σας συμβεί κάτι τέτοιο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές.
- Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompra μπορεί να επιδεινώσει αυτές τις επιδράσεις.

### **Το Fycompra περιέχει λακτόζη.**

Το Fycompra περιέχει λακτόζη (έναν τύπο σακχάρου). Εάν σας έχει ενημερώσει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε μερικά σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Fycompra**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνήθης αρχική δόση είναι 2 mg εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα των 2 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg και 12 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompra από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompra για εσάς.

### **Πώς να πάρετε**

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε το Fycompra με ή χωρίς τροφή. Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή διαχωρίζετε το δισκίο. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος. Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης στον ασθενή, τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα χωρίς να μασώνται ή να θρυμματίζονται.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fycompra από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fycompra από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να παρουσιάσετε σύγχυση, ανησυχία και επιθετική συμπεριφορά.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fycompra**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο, περιμένετε μέχρι την επόμενη δόση σας και έπειτα συνεχίστε κανονικά τη θεραπεία σας.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Αν έχετε ξεχάσει λιγότερες από 7 ημέρες θεραπείας με Fycompra, συνεχίστε να παίρνετε το καθημερινό δισκίο σας σύμφωνα με τις αρχικές οδηγίες του γιατρού σας.
- Αν έχετε ξεχάσει περισσότερες από 7 ημέρες θεραπείας με Fycompra, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fycompra**

Να παίρνετε το Fycompra για όσο χρονικό διάστημα σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε τη λήψη εάν δεν σας το συστήσει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας σταδιακά για την αποφυγή επανεμφάνισης ή επιδείνωσης των σπασμών σας (επιληπτικές κρίσεις).

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που ελάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είχαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες) είναι:

- αίσθημα ζάλης
- υπνηλία (νωθρότητα ή νυσταγμός).

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 100 χρήστες) είναι:

- αυξημένη ή μειωμένη όρεξη, αύξηση σωματικού βάρους
- αίσθημα επιθετικότητας, θυμού, ευερεθιστότητας, ανησυχίας ή σύγχυσης
- δυσκολία στη βάδιση ή άλλα προβλήματα στην ισορροπία (αταξία, διαταραχή της βάδισης, διαταραχή της ισορροπίας)
- αργή ομιλία (δυσarthρία)
- θαμπή όραση ή διπλή όραση (διπλωπία)
- αίσθηση περιδίνισης (ίλιγγος)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα μεγάλης κούρασης (κόπωση)
- πτώση.



Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

## 5. Πώς να φυλάσσεται το Fycompra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Fycompra

Η δραστική ουσία είναι η περαμπανέλη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg ή 12 mg περαμπανέλης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

Πυρήνας δισκίου (δισκία 2 mg και 4 mg):

Λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, ποβιδόνη, μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Πυρήνας δισκίου (δισκία 6 mg, 8 mg, 10 mg και 12 mg):

Λακτόζη μονοϋδρική, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, ποβιδόνη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο (δισκία 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg και 12 mg)

Υπρομελλόζη 2910, τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, τιτανίου διοξειδίου (E171), χρωστικές\*

\*Οι χρωστικές είναι:

Δισκίο 2 mg: Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Δισκίο 4 mg: Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Δισκίο 6 mg: Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Δισκίο 8 mg: Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)

Δισκίο 10 mg: Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172), κυανό #2/Ινδικοκαρμίνιο αργιλούχος λάκα (E132)

Δισκίο 12 mg: κυανό #2/Ινδικοκαρμίνιο αργιλούχος λάκα (E132)

### Εμφάνιση του Fycompra και περιεχόμενο της συσκευασίας

Δισκίο 2 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως πορτοκαλί χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E275 στη μία πλευρά και 2 στην άλλη πλευρά

Δισκίο 4 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως κόκκινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E277 στη μία πλευρά και 4 στην άλλη πλευρά

Δισκίο 6 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως ροζ χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E294 στη μία πλευρά και 6 στην άλλη πλευρά

Δισκίο 8 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως μωβ χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E295 στη μία πλευρά και 8 στην άλλη πλευρά

Δισκίο 10 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως πράσινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E296 στη μία πλευρά και 10 στην άλλη πλευρά

Δισκίο 12 mg: αυτό το φάρμακο διατίθεται ως μπλε χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E297 στη μία πλευρά και 12 στην άλλη πλευρά

Το Fycompra διατίθεται σε συσκευασίες των:

Δισκίο 2 mg – συσκευασία των 7

Δισκίο 4 mg – συσκευασίες των 7, 28 και 84

Δισκίο 6 mg – συσκευασίες των 7, 28 και 84

Δισκίο 8 mg – συσκευασίες των 7, 28 και 84

Δισκίο 10 mg – συσκευασίες των 7, 28 και 84

Δισκίο 12 mg – συσκευασίες των 7, 28 και 84

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Eisai Europe Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Ηνωμένο Βασίλειο  
e-mail: EUmedinfo@eisai.net

### **Παραγωγός**

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire, AL10 9SN, Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

#### **België/Belgique/Belgien**

Eisai Europe Ltd.  
Τέλ/Tel: + 32 (0) 800 158 58

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai Europe Ltd.  
Τέλ/Tel: + 32 (0) 2 735 45 34  
(Belgique/Belgien)

#### **България**

Eisai Ltd.  
Тел.: + 44 (0)845 676 1400  
Великобритания (Обединеното кралство)

#### **Magyarország**

Eisai Ltd.  
Tel.: +44 (0)845 676 1400  
Egyesült Királyság

#### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839

#### **Malta**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)845 676 1400  
United Kingdom

#### **Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

#### **Nederland**

Eisai B.V.  
Τέλ/Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Eesti**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)845 676 1400  
(Ühendkuningriik)

**Ελλάδα**

Eisai Ltd.  
Τηλ: + 44 (0)845 676 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Ireland**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400  
(United Kingdom)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Eisai Ltd.  
Τηλ: +44 (0)845 676 1400  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)845 676 1400  
(Anglija)

**Lietuva**

Eisai Ltd.  
Tel. +44 (0)845 676 1400  
(Jungtinė Karalystė)

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**Polska**

Eisai Ltd.  
Tel.: +44 (0)845 676 1400  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

Eisai Farmacêutica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai Ltd.  
Tel: +44 (0)845 676 1400  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)845 676 1400  
(Velika Britanija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel.: + 420 242 485 839  
(Česká republika)

**Suomi/Finland**

Eisai AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Ruotsi)

**Sverige**

Eisai AB  
Tel: + 46 (0) 8 501 01 600

**United Kingdom**

Eisai Ltd.  
Tel: + 44 (0)208 600 1400

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.