

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

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

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycombra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Fycombra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Fycombra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Fycombra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Fycombra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Fycombra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Fycombra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 2 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 2 mg περιέχει 78,5 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Fycombra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 4 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 4 mg περιέχει 157,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Fycombra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 6 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 6 mg περιέχει 151,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Fycombra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 8 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 8 mg περιέχει 149,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Fycombra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 10 mg περιέχει 147,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### Fycombra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 12 mg περαμπανέλης.

Έκδοχο με γνωστή δράση: Κάθε δισκίο 12 mg περιέχει 145,0 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

#### Fycombra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

#### Fycombra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

#### Fycombra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

#### Fycombra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

#### Fycombra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

#### Fycombra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 (περαμπανέλη) ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση

- επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης (POS) με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς ηλικίας από 4 ετών και άνω,
- πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών (PGTC) κρίσεων σε ασθενείς ηλικίας από 7 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (IGE).

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

##### Δοσολογία

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

Η περαμπανέλη πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως την ώρα της κατάκλισης. Ο γιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει την πιο κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα σύμφωνα με το βάρος και τη δόση. Διατίθενται εναλλακτικές φαρμακοτεχνικές μορφές περαμπανέλης, συμπεριλαμβανομένου του πόσιμου εναιωρήματος.

### Επιληπτικές Κρίσεις Εστιακής Έναρξης

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

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζεται η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 4 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Ενήλικες/έφηβοι (12 ετών και άνω)	Παιδιά (4 – 11 ετών), βάρους:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα	2 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 6 mg/ημέρα	2 – 4 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα	12 mg/ημέρα	8 mg/ημέρα	6 mg/ημέρα

#### Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών

Η θεραπεία με Fycompa 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 (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) 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.

#### Παιδιά (από 4 έως 11 ετών) βάρους ≥ 30 kg

Η θεραπεία με Fycompa 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 (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) 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.

#### Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg έως < 30 kg

Η θεραπεία με Fycompa πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 6 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg/ημέρα έως 8 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.

*Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους < 20 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα έως 4 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 4 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 0,5 mg/ημέρα έως 6 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.

*Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Κρίσεις*

Η περαμπανέλη σε δόση έως και 8 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζεται η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 7 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Ενήλικες/έφηβοι (12 ετών και άνω)	Παιδιά (7 – 11 ετών), βάρους:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα	2 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	Έως και 8 mg/ημέρα	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 6 mg/ημέρα	2 – 4 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα	12 mg/ημέρα	8 mg/ημέρα	6 mg/ημέρα

*Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει σε 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 (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης έως και 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 12 mg/ημέρα, που μπορεί να είναι αποτελεσματική σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). 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.

*Παιδιά (από 7 έως 11 ετών) βάρους ≥ 30 kg*

Η θεραπεία με Fycompra 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 (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) 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.

*Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg έως < 30 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 6 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg/ημέρα έως 8 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.

*Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους < 20 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα έως 4 mg/ημέρα. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 4 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 0,5 mg/ημέρα έως 6 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.

*Απόσυρση*

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. 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.

*Παράλειψη δόσεων*

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 ημιζωής, συνιστάται ότι οι συστάσεις δοσολογίας έναρξης που παρατίθενται ανωτέρω πρέπει να ακολουθούνται.

*Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)*

Οι κλινικές μελέτες του Fycompra σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένους ασθενείς 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 τιτλοποιηθούν 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 η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών στις ενδείξεις POS ή σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών στις ενδείξεις PGTCs.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Fycotra 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.

### **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 (παιδιά, έφηβοι και ενήλικες) 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.

#### Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) και σύνδρομο Stevens – Johnson

(SJS) μπορούν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή ή και θανάσιμες (άγνωστη συχνότητα, βλ. παράγραφο 4.8) έχουν αναφερθεί σχετικά με τη θεραπεία με περαμπανέλη.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα, καθώς και να παρακολουθούνται συχνά για δερματικές αντιδράσεις.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου DRESS περιλαμβάνουν συνήθως, μεταξύ άλλων, πυρετό, εξάνθημα που σχετίζεται με συμμετοχή και άλλου συστήματος οργάνων, λεμφαδενοπάθεια, μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, καθώς και ηωσινοφιλία.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρώιμες εκδηλώσεις υπερευαισθησίας, όπως ο πυρετός και η λεμφαδενοπάθεια, ενδέχεται να υφίστανται ακόμη και χωρίς εμφανές εξάνθημα.

Τα συμπτώματα του SJS περιλαμβάνουν συνήθως, μεταξύ άλλων, αποκόλληση δέρματος (επιδερμική νέκρωση/φλύκταινες) < 10%, ερυθματώδες δέρμα (συρρέον), ταχεία εξέλιξη, επώδυνες άτυπες βλάβες ομοιάζουσες με στόχο ή/και πορφυρικές κηλίδες σε ευρεία διασπορά ή εκτεταμένο ερύθημα (συρρέον), πομφολυγώδη/διαβρωτική συμμετοχή περισσότερων από 2 βλεννογόνων.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με τις παραπάνω αντιδράσεις, η χορήγηση της περαμπανέλης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση).

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή DRESS με τη χρήση περαμπανέλης, η θεραπεία με περαμπανέλη δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου για αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

#### Αφαιρετικές και μυοκλονικές κρίσεις

Οι αφαιρετικές και οι μυοκλονικές κρίσεις είναι δύο συχνόι τύποι γενικευμένης επιληπτικής κρίσης που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με IGE. Άλλα AED είναι γνωστό ότι επάγουν ή επιδεινώνουν τους συγκεκριμένους τύπους επιληπτικής κρίσης. Οι ασθενείς με μυοκλονικές κρίσεις και αφαιρετικές κρίσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται ενώ είναι υπό θεραπεία με το Fycompra.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

#### Ορμονικά 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).

#### Πτώσεις

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

#### Επιθετικότητα, ψυχωσική διαταραχή

Επιθετικές, εχθρικές και μη φυσιολογικές συμπεριφορές έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με περαμπανέλη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με περαμπανέλη σε κλινικές δοκιμές, επιθετικότητα, θυμός, ευερεθιστότητα και ψυχωσική διαταραχή αναφέρθηκαν πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από τα αναφερθέντα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και οι ασθενείς ανέκαμψαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης σε άλλους, σωματική επίθεση ή απειλητική συμπεριφορά (< 1% σε κλινικές δοκιμές με περαμπανέλη). Αυτοκτονικός ιδεασμός έχει αναφερθεί σε ασθενείς. Θα



πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς και στους φροντιστές να ειδοποιούν έναν επαγγελματία υγείας αμέσως εάν παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές στη διάθεση ή τα πρότυπα συμπεριφοράς. Η δοσολογία της περαμπανέλης θα πρέπει να μειωθεί εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά (βλ. παράγραφο 4.2).

### 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 λάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που λάμβαναν συγχορηγούμενα 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.

### Ηπατοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατοτοξικότητας (κυρίως αυξημένα ηπατικά ένζυμα) με περαμπανέλη σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Εάν παρατηρηθεί αύξηση ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.

### Έκδοχα

#### *Δυσανεξία στη φρουκτόζη*

Το Fycompra περιέχει λακτόζη, επομένως οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

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

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

### Ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που λάμβαναν 12 mg (αλλά όχι των 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από στόματος αντισυλληπτικό, το Fycompra έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της C<sub>max</sub> και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθυνυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από το Fycompra 12 mg ενώ η C<sub>max</sub> μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται Fycompra 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 και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3 σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης αξιολόγησε την επίδραση του Fycompa (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική άλλων AED. Σε μια άλλη ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 20 μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα, με Fycompa έως και 36 mg, καθώς και μία μελέτη Φάσης 2 και έξι μελέτες Φάσης 3 σε παιδιατρικούς, εφήβους και ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ή πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, με Fycompa έως και 16 mg εφάπαξ ημερησίως, αξιολογήθηκε η επίδραση των συγχορηγούμενων AED στην κάθαρση της περαμπανέλης. 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
Λεβητιρακετάμη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση
Οξκαρβαζεπίνη	2 φορές μείωση	35% αύξηση 1)
Φαινοβαρβιτάλη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Φαινυτοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδα	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

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

Με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη (3 φορές) και φαινυτοΐνη ή 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. Η κλοναζεπάμη, η λεβητιρακετάμη, η φαινοβαρβιτάλη, η τοπιραμάτη, η ζονισαμίδα, η κλοβαζάμη, η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ δεν επηρέασαν με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση του Fycompa.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, το Fycompa δεν επηρέασε με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της κλοναζεπάμης, της λεβητιρακετάμης, 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).

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 περαμπατέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, το Fycompra (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 Fycompra.

### 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 και στην παρουσία τους δεν έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο υψηλότερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα των δραστικών μεταβολιτών. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμακευτικών προϊόντων 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.

### Λεβοντόπα

Σε υγιή άτομα, το Fycompra (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 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 περαμπατέλης 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 αλληλεπίδρασεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών ηλικίας  $\geq 12$  ετών και παιδιών ηλικίας 4 έως 11 ετών, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων.

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

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

Το Fycompra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Συνεπώς, συνιστάται επιπρόσθετη μη ορμονική μορφή αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της περαμπατέλης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν τερατογόνες

επιδράσεις σε αρουραίους ή κουνέλια, αλλά παρατηρήθηκε εμβρυοτοξικότητα σε αρουραίους σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Fycompra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 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 (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Fycompra έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και, επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 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 ασθενείς έχουν λάβει περαμπανέλη από τους οποίους 1.147 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Στην ελεγχόμενη και μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, 114 ασθενείς έχουν λάβει περαμπανέλη από τους οποίους 68 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 36 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας:

Στις ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) και 13,7% (35/255) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% (6/442) 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.

Στην ελεγχόμενη Φάσης 3 κλινική δοκιμή πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 4,9% (4/81) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 8 mg περαμπανέλης, και 1,2% (1/82) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που συχνότερα οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας ( $\geq 2\%$  στην ομάδα που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) ήταν η ζάλη.

### Χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) έχουν αναφερθεί σχετικά με τη θεραπεία με περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναφέρθηκαν με βάση την ανασκόπηση της συνολικής βάσης δεδομένων κλινικών μελετών για την ασφάλεια του Fycompra, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. 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  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σε κάθε κατηγορία συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγχυτική κατάσταση	Αυτοκτονικός ιδεασμός Απόπειρα αυτοκτονίας Ψευδαισθήσεις Ψυχωσική διαταραχή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα		
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία Θαμπή όραση		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS)* Σύνδρομο Stevens - Johnson (SJS)*

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
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		

\* sΒλ. παράγραφο 4.4.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 196 εφήβων που εκτέθηκαν σε περαμπανέλη από διπλά τυφλές μελέτες για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων, εκτός από την επιθετικότητα, η οποία παρατηρήθηκε πιο συχνά σε εφήβους από ό,τι σε ενήλικες.

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών 180 παιδιατρικών ασθενών που εκτέθηκαν σε περαμπανέλη από μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει τεκμηριωθεί για εφήβους και ενήλικες, εκτός από την υπνηλία, την ευερεθιστότητα, την επιθετικότητα και τη διέγερση, οι οποίες παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην παιδιατρική μελέτη σε σύγκριση με τις μελέτες σε εφήβους και ενήλικες.

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της περαμπανέλης στις παραμέτρους αύξησης και ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, του ύψους, της λειτουργίας του θυρεοειδούς, του επιπέδου αυξητικού παράγοντα 1 προσομοιάζοντας με την ινσουλίνη (IGF-1), της γνωστικής λειτουργίας [όπως αξιολογήθηκε βάσει της κλίμακας νευροψυχολογικής αξιολόγησης Aldenkamp-Baker (ABNAS)], της συμπεριφοράς [όπως αξιολογήθηκε μέσω της λίστας ελέγχου παιδικής συμπεριφοράς (CBCL)] και της λεπτής κινητικότητας [όπως αξιολογήθηκε μέσω της δοκιμασίας τοποθέτησης πασσάλων Lafayette (LGPT)]. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις (άνω του 1 έτους) στη μάθηση, την ευφυΐα, την ανάπτυξη, τη λειτουργία του ενδοκρινούς συστήματος και την ήβη στα παιδιά παραμένουν άγνωστες.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπήρξαν περιστατικά μετά την κυκλοφορία σκόπιμης και τυχαίας υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με δόσεις περαμπανέλης έως και 36 mg και σε ενήλικους ασθενείς με δόσεις έως και 300 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διέγερση, επιθετική συμπεριφορά, κόμα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Οι ασθενείς ανέκαμψαν 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 αιμοπροσρόφιση, 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. Επιπλέον, μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη σε μία δοκιμή αποτελεσματικότητας για πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Σε αμφότερες τις αναλύσεις, 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 δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οίνοπνεύματος. 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.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε εφήβους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με τη Συνολική Βαθμολογία Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος

Φαρμακευτικής Έρευνας Γνωστικής Λειτουργίας (CDR) για την περαμπανέλη. Στην επέκταση ανοιχτής επισήμανσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη συνολική βαθμολογία του συστήματος CDR μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 5.1 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με την έναρξη, όπως μετρήθηκαν βάσει της κλίμακας ABNAS μετά από συμπληρωματική θεραπεία με περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 5.1. Παιδιατρικός πληθυσμός).

#### *Εγρήγορση και διάθεση*

Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά δόσοεξαρτώμενο 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 αντανάκλυσαν 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 δόσοεξαρτώμενη ή κλινικά σημαντική επίδραση στη διάρκεια QRS.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### *Επιληπτικές Κρίσεις Εστιακής Έναρξης*

Η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης 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. Οι ασθενείς 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, οι ασθενείς 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, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών λάμβαναν 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 της περαμπανέλης των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις της περαμπανέλης 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, οι ασθενείς 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. Οι ασθενείς 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 περαμπανέλης.

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 περαμπανέλη 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). 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. 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 περαμπανέλης 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.

1,7 έως 5,8% των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης διάρκειας 3 μηνών σε σύγκριση με 0% - 1,0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης*

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης 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.

#### *Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Κρίσεις*

Η περαμπανέλη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία που εμφανίζουν πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις τεκμηριώθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 332). Οι κατάλληλοι ασθενείς σε μια σταθερή δόση των 1 έως 3 AEDs που εμφάνισαν τουλάχιστον 3 πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου διάρκειας 8 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε περαμπανέλη είτε εικονικό φάρμακο. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 164 ασθενείς (περαμπανέλη N=82, εικονικό φάρμακο N=82). Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν επί τέσσερις εβδομάδες για μια δόση στόχο των 8 mg την ημέρα ή τη μέγιστη ανεκτή δόση και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 13 πρόσθετες εβδομάδες στο τελευταίο επίπεδο δόσης που επετεύχθη στο τέλος της περιόδου τιτλοποίησης. Η συνολική περίοδος θεραπείας ήταν 17 εβδομάδες. Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα.

Το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της περαμπανέλης (58,0%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (35,8%),  $P=0,0059$ . Το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 22,2% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 69,4% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Ο αριθμός των ασθενών της περαμπανέλης που λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα ήταν μικρός (n = 9). Η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στη συχνότητα των πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων ανά 28 ημέρες κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης και συντήρησης (συνδυασμένες) σε σχέση με την περίοδο πριν την τυχαιοποίηση ήταν μεγαλύτερη με την περαμπανέλη (-76,5%) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (-38,4%),  $P<0,0001$ . Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης διάρκειας τριών μηνών, 30,9% (25/81) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις σε σύγκριση με 12,3% (10/81) για το εικονικό φάρμακο.

#### *Άλλοι υπότυποι ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληπτικής κρίσης*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της περαμπανέλης σε ασθενείς με μυοκλονικές κρίσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα.

Η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης στη θεραπεία των αφαιρετικών κρίσεων δεν έχει αποδειχθεί.

Στη μελέτη 332, σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που είχαν επίσης ταυτόχρονες μυοκλονικές κρίσεις, η πλήρης απαλλαγή από τις κρίσεις επετεύχθη στο 16,7% (4/24) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 13,0% (3/23) σε εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με ταυτόχρονες αφαιρετικές κρίσεις, η πλήρης απαλλαγή από τις κρίσεις επετεύχθη στο 22,2% (6/27) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 12,1% (4/33) για το εικονικό φάρμακο. Πλήρης απαλλαγή από όλες τις κρίσεις επετεύχθη στο 23,5% (19/81) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 4,9% (4/81) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοιχτής επισήμανσης φάση επέκτασης μελέτης*

Από τους 140 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη 332, 114 ασθενείς (81,4%) εισήχθησαν στη φάση επέκτασης. Οι ασθενείς από την τυχαίοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη διάρκειας άνω των 6 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Στη φάση επέκτασης, 73,7% (84/114) των ασθενών λάμβανε μια μέση ημερήσια δόση περαμπανέλης μεγαλύτερη από 4 έως 8 mg/ημέρα και 16,7% (19/114) λάμβανε μια μέση ημερήσια δόση μεγαλύτερη από 8 έως 12 mg/ημέρα. Μια μείωση στη συχνότητα των πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων τουλάχιστον 50% παρατηρήθηκε σε 65,9% (29/44) των ασθενών μετά από 1 χρόνο θεραπείας κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης (σε σχέση με την προ-περαμπανέλης αρχική συχνότητα κρίσεων τους). Αυτά τα δεδομένα ήταν σύμφωνα με εκείνα για την ποσοστιαία μεταβολή στη συχνότητα των κρίσεων και έδειξαν ότι το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ήταν γενικά σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια από περίπου την εβδομάδα 26 μέχρι το τέλος του έτους 2. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν όλες οι κρίσεις και η απουσία έναντι των μυοκλονικών κρίσεων αξιολογήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

#### *Μεταστροφή σε μονοθεραπεία*

Σε μια αναδρομική μελέτη κλινικής πρακτικής, 51 ασθενείς με επιληψία που έλαβαν περαμπανέλη ως συμπληρωματική θεραπεία άλλαξαν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη. Η πλειοψηφία από αυτούς τους ασθενείς είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης. Από αυτούς, 14 ασθενείς (27%) επέστρεψαν σε συμπληρωματική θεραπεία στους επόμενους μήνες. Τριάντα τέσσερις (34) ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες και, από αυτούς, 24 ασθενείς (71%) παρέμειναν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη για τουλάχιστον 6 μήνες. Δέκα (10) ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 18 μήνες και, από αυτούς, 3 ασθενείς (30%) παρέμειναν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη για τουλάχιστον 18 μήνες.

#### 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) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους και παιδιά).

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.

Η μελέτη 332 περιλάμβανε 22 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 19 εβδομάδων με μια φάση επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 235) διεξήχθη για την αξιολόγηση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων του Fycompa στη γνωστική λειτουργία (εύρος δόσης στόχου 8 έως 12 mg μία φορά την ημέρα) ως συμπληρωματική θεραπεία σε 133 (Fycompa n=85, εικονικό φάρμακο n=48) εφήβους ασθενείς, ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με ανεπαρκώς ελεγχόμενες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος Φαρμακευτικής Έρευνας Γνωστικής Λειτουργίας (CDR), η οποία αποτελεί μια σύνθετη βαθμολογία που προέρχεται από 5 πεδία ελέγχου Δύναμη Προσοχής, Συνέχεια στην Προσοχή, Ποιότητα Επεισοδιακής Δευτερεύουσας Μνήμης, Ποιότητα Μνήμης Εργασίας και Ταχύτητα Μνήμης. Η μέση μεταβολή (SD) από την έναρξη έως το τέλος της διπλά τυφλής θεραπείας (19 εβδομάδες) στη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος CDR ήταν 1,1 (7,14) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και (μείον) -1,0 (8,86) στην ομάδα περαμπανέλης, με τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στη μέση τιμή της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων να είναι (95% CI) = (μείον) -2,2 (-5,2, 0,8). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ( $p = 0,145$ ). Οι Συνολικές Βαθμολογίες t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος CDR για το εικονικό φάρμακο και την περαμπανέλη ήταν 41,2 (10,7) και 40,8 (13,0), αντίστοιχα κατά την έναρξη. Για ασθενείς με περαμπανέλη στην επέκταση ανοιχτής επισήμανσης ( $n = 112$ ), η μέση μεταβολή (SD) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης (52 εβδομάδες) στη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος CDR ήταν (μείον) -1,0 (9,91). Αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ( $p = 0,96$ ). Μετά από έως και 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη ( $n = 114$ ), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη των οστών. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο βάρος, το ύψος και τη σεξουαλική ανάπτυξη μετά από έως και 104 εβδομάδες θεραπείας ( $n = 114$ ).

Διεξήχθη μια μη ελεγχόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 311) για την αξιολόγηση της σχέσης έκθεσης-αποτελεσματικότητας της περαμπανέλης ως συμπληρωματικής θεραπείας σε 180 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) με ανεπαρκώς ελεγχόμενες εστιακές επιληπτικές κρίσεις ή πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν σε διάστημα 11 εβδομάδων σε μια δόση στόχο 8 mg/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση (μη υπερβαίνουσα τα 12 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν συγχρηγοούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής του CYP3A (καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη και φαινοτοΐνη) ή 12 mg/ημέρα ή τη μέγιστη ανεκτή δόση (μη υπερβαίνουσα τα 16 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που λάμβαναν συγχρηγοούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο επαγωγής του CYP3A. Η δόση περαμπανέλης που επιτεύχθηκε στο τέλος της τιτλοποίησης διατηρήθηκε για 12 εβδομάδες (για συνολικά 23 εβδομάδες έκθεσης) κατά την ολοκλήρωση της βασικής μελέτης. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη φάση επέκτασης υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 29 ακόμη εβδομάδες, για συνολική διάρκεια έκθεσης 52 εβδομάδων.

Σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ( $n = 148$  ασθενείς), η διάμεση μεταβολή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων ανά 28 ημέρες, το ποσοστό ανταποκριθέντων 50% ή υψηλότερο και το ποσοστό χωρίς επιληπτικές κρίσεις μετά από 23 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη ήταν -40,1%, 46,6% ( $n = 69/148$ ) και 11,5% ( $n = 17/148$ ), αντίστοιχα, για το σύνολο των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 108$  ασθενείς, -69,4%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 62,0%,  $n = 67/108$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 13,0%,  $n = 14/108$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη.

Σε ένα υποσύνολο ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις ( $n = 54$  ασθενείς), οι αντίστοιχες τιμές ήταν -58,7%, 64,8% ( $n = 35/54$ ) και 18,5% ( $n = 10/54$ ), αντίστοιχα, για τις δευτερογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 41$  ασθενείς, -73,8%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 80,5%,  $n = 33/41$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 24,4%,  $n = 10/41$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη.

Στους ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (n = 22 ασθενείς, με 19 ασθενείς ηλικίας 7-<12 ετών και 3 ασθενείς ηλικίας 4-<7 ετών), η διάμεση μεταβολή στη συχνότητα κρίσεων ανά 28 ημέρες, το ποσοστό ανταποκριθέντων 50% ή υψηλότερο και το ποσοστό χωρίς επιληπτικές κρίσεις ήταν -69,2%, 63,6% (n = 14/22) και 54,5% (n = 12/22), αντίστοιχα. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52: n = 13 ασθενείς, -100,0%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 61,5%, n = 8/13) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 38,5%, n = 5/13) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε ένα υποσύνολο ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας (IGE) (n = 19 ασθενείς, με 17 ασθενείς ηλικίας 7- <12 ετών και 2 ασθενείς ηλικίας 4- <7 ετών). Οι αντίστοιχες τιμές ήταν -56,5%, 63,2% (n = 12/19) και 52,6% (n = 10/19), αντίστοιχα. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52: n = 11 ασθενείς, -100,0%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 54,5%, n = 6/11) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 36,4%, n = 4/11) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου. Η συγχορήγηση δισκίων περαμπανέλης με γεύμα υψηλό σε λιπαρά δεν είχε επίδραση στη μέγιστη έκθεση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) ή τη συνολική έκθεση (AUC<sub>0-inf</sub>) της περαμπανέλης. Ο t<sub>max</sub> καθυστέρησε κατά περίπου 1 ώρα σε σύγκριση με εκείνο υπό συνθήκες 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 μεταβολισμός της περαμπανέλης γίνεται κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων κλινικών μελετών σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε ραδιοεπισημασμένη περαμπανέλη και υποστηρίχθηκε από *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα.

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

## Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης είτε σε 8 υγιείς ενήλικες ή ηλικιωμένους ασθενείς, περίπου το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείτο 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 μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 20 μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα που λάμβαναν περαμπανέλη από 0,2 έως 36 mg ως εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις, μία μελέτη Φάσης 2 και πέντε μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που λάμβαναν περαμπανέλη από 2 έως 16 mg/ημέρα και δύο μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη από 2 έως 14 mg/ημέρα, διαπιστώθηκε 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 ασθενείς 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 ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο  $t_{1/2}$  ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς 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 λάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 mg/ημέρα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την αρχική κάθαρση της κρεατινίνης.

### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 18% χαμηλότερη σε θήλειες (0,54 l/h) από εκείνη σε άρρενες (0,66 l/h).

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

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης (ηλικιακό εύρος 12 έως 74 ετών) και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (ηλικιακό εύρος 12 έως 58 ετών) και που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 ή 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της

ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης. Δεν θεωρείται απαραίτητη μια προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών, εφήβους ασθενείς ηλικίας  $\geq 12$  ετών και ενήλικες, η κάθαρση της περαμπανέλης αυξήθηκε με μια αύξηση του σωματικού βάρους. Συνεπώς, χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών με σωματικό βάρος  $< 30$  kg (βλ. παράγραφο 4.2).

#### 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 έμβryo.

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

#### Fycopra 2 mg, 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Ποβιδόνη K-29/32  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Fycopra 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης  
Ποβιδόνη K-29/32  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Fycopra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

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

#### Fycopra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

#### Fycopra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Fycopra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E172)

Fycopra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

FD&C Blue #2 Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

Fycopra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910

Τάλκης

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

FD&C Blue #2 Λάκα αργιλούχου ινδικοκαρμινίου (E132)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Κυψέλες PVC/αλουμινίου

Fycopra 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασία των 7 αποκλειστικά και μόνο για την πρώτη εβδομάδα δοσολογίας, 28 και 98

Fycopra 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4 mg - συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98

Fycopra 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

6 mg - συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98

Fycopra 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

8 mg - συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98



Fycopra 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 mg - συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98

Fycopra 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
12 mg - συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

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

EU/1/12/776/001-023

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Απριλίου 2017

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fycompra 0,5 mg/ml πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 0,5 mg περαμπανέλης.

Κάθε φιάλη των 340 ml περιέχει 170 mg περαμπανέλης

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε ml πόσιμου εναιωρήματος περιέχει 175 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο εναιώρημα

Λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fycompra (περαμπανέλη) ενδείκνυται για τη συμπληρωματική αντιμετώπιση

- επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης (POS) με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς ηλικίας από 4 ετών και άνω,
- πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών (PGTC) κρίσεων σε ασθενείς ηλικίας από 7 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (IGE).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

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

Το εναιώρημα περαμπανέλης πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος εφάπαξ ημερησίως την ώρα της κατάκλισης.

Μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή, αλλά κατά προτίμηση πάντοτε κάτω από τις ίδιες συνθήκες.

Η εναλλαγή μεταξύ της μορφής του δισκίου και του εναιωρήματος πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Ο γιατρός θα πρέπει να συνταγογραφήσει την πιο κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα σύμφωνα με το βάρος και τη δόση.

#### *Επιληπτικές Κρίσεις Εστιακής Έναρξης*

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

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζεται η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 4 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Ενήλικες/έφηβοι (12 ετών και άνω)	Παιδιά (4 – 11 ετών), βάρους:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	4 – 8 mg/ημέρα (8 – 16 ml/ημέρα)	4 – 8 mg/ημέρα (8 – 16 ml/ημέρα)	4 – 6 mg/ημέρα (8 – 12 ml/ημέρα)	2 – 4 mg/ημέρα (4 – 8 ml/ημέρα)
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (1 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα)	12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα)	8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα)	6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα)

#### *Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg (4 ml) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα) έως 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) έως 12 mg/ημέρα (24 ml/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.

#### *Παιδιά (από 4 έως 11 ετών) βάρους ≥ 30 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg (4 ml/ημέρα) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα) έως 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) έως 12 mg/ημέρα (24 ml/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.

#### *Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg έως < 30 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (2 ml/ημέρα) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα) έως 6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) έως 8 mg/ημέρα (16 ml/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.

*Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους < 20 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (2 ml/ημέρα) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) έως 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 0,5 mg/ημέρα (1 ml/ημέρα) έως 6 mg/ημέρα (12 ml/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.

*Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Κρίσεις*

Η περαμπανέλη σε δόση έως και 8 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζεται η συνιστώμενη δοσολογία για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας από 7 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Ενήλικες/έφηβοι (12 ετών και άνω)	Παιδιά (7 – 11 ετών), βάρους:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	Έως και 8 mg/ημέρα (Εως και 16 ml/ημέρα)	4 – 8 mg/ημέρα (8 – 16 ml/ημέρα)	4 – 6 mg/ημέρα (8 – 12 ml/ημέρα)	2 – 4 mg/ημέρα (4 – 8 ml/ημέρα)
Τιτλοποίηση (τμηματικές αλλαγές)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (1 ml/ημέρα) (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα)	12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα)	8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα)	6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα)

*Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει σε μια δόση των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg (4 ml) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης έως και 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα), που μπορεί να είναι αποτελεσματική σε μερικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4). 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.

#### *Παιδιά (από 7 έως 11 ετών) βάρους $\geq 30$ kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg (4 ml) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα) έως 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) έως 12 mg/ημέρα (24 ml/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.

#### *Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg έως < 30 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (2 ml) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα) έως 6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 6 ml/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα) έως 8 mg/ημέρα (16 ml/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.

#### *Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους < 20 kg*

Η θεραπεία με Fycompra πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα). Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή μέσω τμηματικών αλλαγών του 1 mg (2 ml) (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα) έως 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα). Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή σε δόση των 4 mg/ημέρα (8 ml/ημέρα), η δόση μπορεί να αυξηθεί μέσω τμηματικών αλλαγών του 0,5 mg/ημέρα (1 ml/ημέρα) έως 6 mg/ημέρα (12 ml/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.

#### *Απόσυρση*

Συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα επιληπτικών κρίσεων από ανάδραση. 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.

#### *Παράλειψη δόσεων*

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 Fycompra σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αντιδρούν διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Η ανάλυση των πληροφοριών για την ασφάλεια σε 905 ηλικιωμένους ασθενείς 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 (4 ml). Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιηθούν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg (4 ml) 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 η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών στην ένδειξη POS ή σε παιδιά ηλικίας κάτω των 7 ετών στην ένδειξη PGTCs.

### Τρόπος χορήγησης

Το Fycompra προορίζεται για από στόματος χρήση.

Προετοιμασία: Ο προσαρμογέας φιάλης που χρησιμοποιείται με πίεση (PIBA), ο οποίος διατίθεται στο κουτί του προϊόντος, θα πρέπει να εισάγεται σταθερά μέσα στο λαιμό της φιάλης πριν από τη χρήση και να παραμένει στη θέση του για τη διάρκεια χρήσης της φιάλης. Η σύριγγα για από στόματος χορήγηση θα πρέπει να εισαχθεί στον PIBA και η δόση να αποσυρθεί από την ανεστραμμένη φιάλη. Το πώμα θα πρέπει να επανατοποθετείται μετά από κάθε χρήση. Το πώμα εφαρμόζει σωστά όταν ο PIBA βρίσκεται στη θέση του.

### **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 (παιδιά, έφηβοι και ενήλικες) 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.

#### Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) και σύνδρομο Stevens – Johnson (SJS) μπορούν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή ή και θανάσιμες (άγνωστη συχνότητα, βλ. παράγραφο 4.8) έχουν αναφερθεί σχετικά με τη θεραπεία με περαμπανέλη.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα, καθώς και να παρακολουθούνται συχνά για δερματικές αντιδράσεις.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου DRESS περιλαμβάνουν συνήθως, μεταξύ άλλων, πυρετό, εξάνθημα που σχετίζεται με συμμετοχή και άλλου συστήματος οργάνων, λεμφαδενοπάθεια, μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, καθώς και ηωσινοφιλία.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρώιμες εκδηλώσεις υπερευαισθησίας, όπως ο πυρετός και η λεμφαδενοπάθεια, ενδέχεται να υφίστανται ακόμη και χωρίς εμφανές εξάνθημα.

Τα συμπτώματα του SJS περιλαμβάνουν συνήθως, μεταξύ άλλων, αποκόλληση δέρματος (επιδερμική νέκρωση/φλύκταινες) < 10%, ερυθριματώδες δέρμα (συρρέον), ταχεία εξέλιξη, επώδυνες άτυπες βλάβες ομοιάζουσες με στόχο ή/και πορφυρικές κηλίδες σε ευρεία διασπορά ή εκτεταμένο ερύθημα (συρρέον), πομφολυγώδη/διαβρωτική συμμετοχή περισσότερων από 2 βλεννογόνων.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με τις παραπάνω αντιδράσεις, η χορήγηση της περαμπανέλης θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας (κατά περίπτωση).

Εάν ο ασθενής έχει αναπτύξει σοβαρή αντίδραση όπως SJS ή DRESS με τη χρήση περαμπανέλης, η θεραπεία με περαμπανέλη δεν θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου για αυτόν τον ασθενή οποιαδήποτε στιγμή.

#### Αφαιρετικές και μυοκλονικές κρίσεις

Οι αφαιρετικές και οι μυοκλονικές κρίσεις είναι δύο συχνοί τύποι γενικευμένης επιληπτικής κρίσης που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με IGE. Άλλα AED είναι γνωστό ότι επάγουν ή επιδεινώνουν τους συγκεκριμένους τύπους επιληπτικής κρίσης. Οι ασθενείς με μυοκλονικές κρίσεις και αφαιρετικές κρίσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται ενώ είναι υπό θεραπεία με το Fycompa.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

#### Ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα το Fycompa 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 Fycompa (βλ. παράγραφο 4.5).

## Πτώσεις

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

## Επιθετικότητα, ψυχωσική διαταραχή

Επιθετικές, εχθρικές και μη φυσιολογικές συμπεριφορές έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με περαμπαρέλη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με περαμπαρέλη σε κλινικές δοκιμές, επιθετικότητα, θυμός, ευερεθιστότητα και ψυχωσική διαταραχή αναφέρθηκαν πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από τα αναφερθέντα περιστατικά ήταν είτε ήπια είτε μέτρια και οι ασθενείς ανέκαμψαν είτε αυθόρμητα είτε με προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, σε μερικούς ασθενείς παρατηρήθηκαν σκέψεις πρόκλησης βλάβης σε άλλους, σωματική επίθεση ή απειλητική συμπεριφορά (< 1% σε κλινικές δοκιμές με περαμπαρέλη). Αυτοκτονικός ιδεασμός έχει αναφερθεί σε ασθενείς. Θα πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς και στους φροντιστές να ειδοποιούν έναν επαγγελματία υγείας αμέσως εάν παρατηρηθούν σημαντικές αλλαγές στη διάθεση ή τα πρότυπα συμπεριφοράς. Η δοσολογία της περαμπαρέλης θα πρέπει να μειωθεί εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα και θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά (βλ. παράγραφο 4.2).

## Πιθανότητα κατάχρησης

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

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

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπαρέλης σε σταθερές δόσεις ήταν χαμηλότερα όταν οι ασθενείς λάμβαναν συγχορηγούμενα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, οξκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που λάμβαναν συγχορηγούμενα 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 περαμπαρέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπαρέλης μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί αναλόγως.

## Ηπατοτοξικότητα

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατοτοξικότητας (κυρίως αυξημένα ηπατικά ένζυμα) με περαμπαρέλη σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Εάν παρατηρηθεί αύξηση ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας.

## Έκδοχα

### *Δυσανεξία στη φρουκτόζη*

Το Fycombra περιέχει σορβιτόλη (E420). Κάθε ml Fycombra περιέχει 175 mg σορβιτόλης.

Ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.



Προσοχή απαιτείται κατά τον συνδυασμό του Fycompra πόσιμου εναιωρήματος με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα που περιέχουν σορβιτόλη, δεδομένου ότι μια συνδυασμένη λήψη πάνω από 1 γραμμάριο σορβιτόλης μπορεί να επηρεάσει την απορρόφηση ορισμένων φαρμάκων.

*Βενζοϊκό οξύ (E210) και βενζοϊκό νάτριο (E211)*

Το Fycompra περιέχει βενζοϊκό οξύ (E210) και βενζοϊκό νάτριο (E211). Κάθε ml Fycompra περιέχει <0,005 mg βενζοϊκού οξέος και 1,1 mg βενζοϊκού νατρίου.

Το βενζοϊκό οξύ και οι βενζοϊκές ενώσεις μπορούν να προκαλέσουν εκτόπιση της χολερυθρίνης από την αλβουμίνη. Αύξηση της χολερυθρίνης λόγω της εκτόπισής της από την αλβουμίνη μπορεί να αυξήσει τον ίκτερο στα νεογνά το οποίο μπορεί να εξελιχθεί σε πυρηνικό.

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

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

##### Ορμονικά αντισυλληπτικά

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

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

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Fycompra και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) εξετάστηκαν σε κλινικές μελέτες. Μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3 σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης αξιολόγησε την επίδραση του Fycompra (έως και 12 mg εφάπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική άλλων AED. Μια άλλη ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 20 μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα, με Fycompra έως και 36 mg, καθώς και μία μελέτη Φάσης 2 και έξι μελέτες Φάσης 3 σε παιδιατρικούς, εφήβους και ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ή πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, με Fycompra έως και 16 mg εφάπαξ ημερησίως, αξιολόγησαν την επίδραση των συγχορηγούμενων AED στην κάθαρση της περαμπανέλης. 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 1)
Φαινοβαρβιτάλη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Φαινυτοΐνη	2 φορές μείωση	Καμία επίδραση
Τοπιραμάτη	20% μείωση	Καμία επίδραση
Βαλπροϊκό οξύ	Καμία επίδραση	<10% μείωση
Ζονισαμίδα	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

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

Με βάση τα αποτελέσματα από την ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, η ολική κάθαρση του Fycompa αυξήθηκε όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα με καρβαμαζεπίνη (3 φορές) και φαινυτοΐνη ή 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. Η κλοναζεπάμη, η λεβετιρακετάμη, η φαινοβαρβιτάλη, η τοπιραμάτη, η ζονισαμίδα, η κλοβαζάμη, η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ δεν επηρέασαν με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση του Fycompa.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, 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).

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 και στην παρουσία τους δεν έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο υψηλότερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα των δραστικών μεταβολιτών. Έχει αποδειχθεί ότι η φελβαμάτη μειώνει τις συγκεντρώσεις μερικών φαρμακευτικών προϊόντων 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 κετοκοναζόλη (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 κετοκοναζόλη ή όταν ο αναστολέας χορηγείται για μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας.

### Λεβοντόπα

Σε υγιή άτομα, το Fycompra (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 αλληλεπίδρασεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού εφήβων ασθενών ηλικίας  $\geq 12$  ετών και παιδιών ηλικίας 4 έως 11 ετών, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων.

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

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

Το Fycompra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Το Fycompra μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Συνεπώς, συνιστάται επιπρόσθετη μη ορμονική μορφή αντισύλληψης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

### Κύηση

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

### Θηλασμός

Μελέτες σε θηλάζοντες αρουραίους έδειξαν απέκκριση της περαμπανέλης ή και των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η περαμπανέλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογννήτα/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 (βλέπε παράγραφο 5.3). Η επίδραση της περαμπανέλης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει τεκμηριωθεί.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Fycompa έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η περαμπανέλη μπορεί να προκαλέσει ζάλη και υπνηλία και, επομένως, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. 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 ασθενείς έχουν λάβει περαμπανέλη από τους οποίους 1.147 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 703 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Στην ελεγχόμενη και μη ελεγχόμενη μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, 114 ασθενείς έχουν λάβει περαμπανέλη από τους οποίους 68 έχουν υποβληθεί σε θεραπεία για 6 μήνες και 36 για χρονικό διάστημα άνω των 12 μηνών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας:

Στις ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 1,7% (3/172), 4,2% (18/431) και 13,7% (35/255) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν περαμπανέλη στις συνιστώμενες δόσεις των 4 mg, 8 mg και 12 mg/ημέρα, αντίστοιχα, και 1,4% (6/442) 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.

Στην ελεγχόμενη Φάσης 3 κλινική δοκιμή πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων, το ποσοστό διακοπής της θεραπείας ως αποτέλεσμα μιας ανεπιθύμητης ενέργειας ήταν 4,9% (4/81) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν 8 mg περαμπανέλης, και 1,2% (1/82) σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εικονικό φάρμακο. Η ανεπιθύμητη ενέργεια που συχνότερα οδηγούσε σε διακοπή της θεραπείας ( $\geq 2\%$  στην ομάδα που έλαβε περαμπανέλη και μεγαλύτερο από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο) ήταν η ζάλη.

#### Χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ) που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) έχουν αναφερθεί σχετικά με τη θεραπεία με περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

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 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  $< 1/100$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Μειωμένη όρεξη Αυξημένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Επιθετικότητα Θυμός Άγχος Συγχυτική κατάσταση	Αυτοκτονικός ιδεασμός Απόπειρα αυτοκτονίας Ψευδαισθήσεις Ψυχωσική διαταραχή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστότητα		
Οφθαλμικές διαταραχές		Διπλωπία Θαμπή όραση		
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος		
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Ναυτία		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS)* Σύνδρομο Stevens - Johnson (SJS)*
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		

\* Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 196 εφήβων που εκτέθηκαν σε περαμπανέλη από διπλά τυφλές μελέτες για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε εφήβους ήταν παρόμοιο με εκείνο των

ενηλίκων, εκτός από την επιθετικότητα, η οποία παρατηρήθηκε πιο συχνά σε εφήβους από ό,τι σε ενήλικες.

Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων των κλινικών δοκιμών 180 παιδιατρικών ασθενών που εκτέθηκαν σε περαμπανέλη από μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής επισημάνσης, το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε παιδιά ήταν παρόμοιο με εκείνο που έχει τεκμηριωθεί για εφήβους και ενήλικες, εκτός από την υπνηλία, την ευερεθιστότητα, την επιθετικότητα και τη διέγερση, οι οποίες παρατηρήθηκαν πιο συχνά στην παιδιατρική μελέτη σε σύγκριση με τις μελέτες σε εφήβους και ενήλικες.

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά δεν υποδεικνύουν κλινικά σημαντικές επιδράσεις της περαμπανέλης στις παραμέτρους αύξησης και ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένου του σωματικού βάρους, του ύψους, της λειτουργίας του θυρεοειδούς, του επιπέδου αυξητικού παράγοντα 1 προσομοιάζοντος με την ινσουλίνη (IGF-1), της γνωστικής λειτουργίας [όπως αξιολογήθηκε βάσει της κλίμακας νευροψυχολογικής αξιολόγησης Aldenkamp-Baker (ABNAS)], της συμπεριφοράς [όπως αξιολογήθηκε μέσω της λίστας ελέγχου παιδικής συμπεριφοράς (CBCL)] και της λεπτής κινητικότητας [όπως αξιολογήθηκε μέσω της δοκιμασίας τοποθέτησης πασσάλων Lafayette (LGPT)]. Ωστόσο, οι μακροπρόθεσμες επιδράσεις (άνω του 1 έτους) στη μάθηση, την ευφυΐα, την ανάπτυξη, τη λειτουργία του ενδοκρινούς συστήματος και την ήβη στα παιδιά παραμένουν άγνωστες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Υπήρξαν περιστατικά μετά την κυκλοφορία σκόπιμης και τυχαίας υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με δόσεις περαμπανέλης έως και 36 mg και σε ενήλικους ασθενείς με δόσεις έως και 300 mg. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν μεταβολή της νοητικής κατάστασης, διέγερση, επιθετική συμπεριφορά, κόμα και μειωμένο επίπεδο συνείδησης. Οι ασθενείς ανέκαμψαν 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. Επιπλέον, μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητα) ανάλυση διεξήχθη σε μία δοκιμή αποτελεσματικότητας για πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Σε αμφοτέρους τις αναλύσεις, 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 δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε πολύπλοκες εργασίες, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις εξασθένησης του οίνοπνεύματος. 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.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διεξήχθη σε εφήβους ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με τη Συνολική Βαθμολογία Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος Φαρμακευτικής Έρευνας Γνωστικής Λειτουργίας (CDR) για την περαμπανέλη. Στην επέκταση ανοιχτής επισήμανσης, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στη συνολική βαθμολογία του συστήματος CDR μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 5.1 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Σε μια μη ελεγχόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης που διεξήχθη σε παιδιατρικούς ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη γνωστική λειτουργία σε σχέση με την έναρξη, όπως μετρήθηκαν βάσει της κλίμακας ABNAS μετά από συμπληρωματική περαμπανέλη (βλ. παράγραφο 5.1. Παιδιατρικός πληθυσμός).

### *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 οίνοπνεύματος 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

#### *Επιληπτικές Κρίσεις Εστιακής Έναρξης*

Η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης 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. Οι ασθενείς 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, οι ασθενείς 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, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ του 85,3% και του 89,1% των ασθενών λάμβαναν 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 της περαμπανέλης των 8 και 12 mg/ημέρα με εικονικό φάρμακο και η τρίτη μελέτη (μελέτη 306) συνέκρινε τις δόσεις της περαμπανέλης 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, οι ασθενείς 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. Οι ασθενείς 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 περαμπανέλης.

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 περαμπανέλη 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). 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. 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 περαμπανέλης 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.



1,7 έως 5,8% των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις κρίσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης διάρκειας 3 μηνών σε σύγκριση με 0% - 1,0% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης*

Ενενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης 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 (≥1 έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

#### *Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Κρίσεις*

Η περαμπανέλη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία που εμφανίζουν πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις τεκμηριώθηκε σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (Μελέτη 332). Οι κατάλληλοι ασθενείς σε μια σταθερή δόση των 1 έως 3 AEDs που εμφάνισαν τουλάχιστον 3 πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου διάρκειας 8 εβδομάδων τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε περαμπανέλη είτε εικονικό φάρμακο. Ο πληθυσμός περιελάμβανε 164 ασθενείς (περαμπανέλη N=82, εικονικό φάρμακο N=82). Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν επί τέσσερις εβδομάδες για μια δόση στόχο των 8 mg την ημέρα ή τη μέγιστη ανεκτή δόση και υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 13 πρόσθετες εβδομάδες στο τελευταίο επίπεδο δόσης που επετεύχθη στο τέλος της περιόδου τιτλοποίησης. Η συνολική περίοδος θεραπείας ήταν 17 εβδομάδες. Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε μία φορά την ημέρα.

Το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα της περαμπανέλης (58,0%) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (35,8%),  $P=0,0059$ . Το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων ήταν 22,2% σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και ήταν 69,4% όταν η περαμπανέλη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Ο αριθμός των ασθενών της περαμπανέλης που λάμβαναν αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα ήταν μικρός (n = 9). Η διάμεση ποσοστιαία μεταβολή στη συχνότητα των πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων ανά 28 ημέρες κατά τη διάρκεια των περιόδων τιτλοποίησης και συντήρησης (συνδυασμένες) σε σχέση με την περίοδο πριν την τυχαιοποίηση ήταν μεγαλύτερη με την περαμπανέλη (-76,5%) από ό,τι με το εικονικό φάρμακο (-38,4%),  $P<0,0001$ . Κατά τη διάρκεια της περιόδου συντήρησης διάρκειας τριών μηνών, 30,9% (25/81) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις σε σύγκριση με 12,3% (10/81) για το εικονικό φάρμακο.

#### *Άλλοι υπότυποι ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληπτικής κρίσης*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της περαμπανέλης σε ασθενείς με μυοκλονικές κρίσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα.

Η αποτελεσματικότητα της περαμπανέλης στη θεραπεία των αφαιρετικών κρίσεων δεν έχει αποδειχθεί.

Στη μελέτη 332, σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που είχαν επίσης ταυτόχρονες μυοκλονικές κρίσεις, η πλήρης απαλλαγή από τις κρίσεις επετεύχθη στο 16,7% (4/24) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 13,0% (3/23) σε εκείνους που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σε ασθενείς με ταυτόχρονες αφαιρετικές κρίσεις, η πλήρης απαλλαγή από τις κρίσεις επετεύχθη στο 22,2% (6/27) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 12,1% (4/33) για το εικονικό φάρμακο. Πλήρης απαλλαγή από όλες τις κρίσεις επετεύχθη στο 23,5% (19/81) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη σε σύγκριση με 4,9% (4/81) των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### *Ανοιχτής επισήμανσης φάση επέκτασης μελέτης*

Από τους 140 ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη 332 114 ασθενείς (81,4%) εισήχθησαν στη φάση επέκτασης. Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε θεραπεία με περαμπανέλη

διάρκειας άνω των 6 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης ( $\geq 1$  έτος). Στη φάση επέκτασης, 73,7% (84/114) των ασθενών λάμβανε μια μέση ημερήσια δόση περαμπανέλης μεγαλύτερη από 4 έως 8 mg/ημέρα και 16,7% (19/114) λάμβανε μια μέση ημερήσια δόση μεγαλύτερη από 8 έως 12 mg/ημέρα. Μια μείωση στη συχνότητα των πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων τουλάχιστον 50% παρατηρήθηκε σε 65,9% (29/44) των ασθενών μετά από 1 χρόνο θεραπείας κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης (σε σχέση με την προπεραμπανέλης αρχική συχνότητα κρίσεων τους). Αυτά τα δεδομένα ήταν σύμφωνα με εκείνα για την ποσοστιαία μεταβολή στη συχνότητα των κρίσεων και έδειξαν ότι το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ήταν γενικά σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια από περίπου την εβδομάδα 26 μέχρι το τέλος του έτους 2. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν όλες οι κρίσεις και η απουσία έναντι των μυοκλονικών κρίσεων αξιολογήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

#### *Μεταστροφή σε μονοθεραπεία*

Σε μια αναδρομική μελέτη κλινικής πρακτικής, 51 ασθενείς με επιληψία που έλαβαν περαμπανέλη ως συμπληρωματική θεραπεία άλλαξαν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη. Η πλειοψηφία από αυτούς τους ασθενείς είχαν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης. Από αυτούς, 14 ασθενείς (27%) επέστρεψαν σε συμπληρωματική θεραπεία στους επόμενους μήνες. Τριάντα τέσσερις (34) ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες και, από αυτούς, 24 ασθενείς (71%) παρέμειναν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη για τουλάχιστον 6 μήνες. Δέκα (10) ασθενείς παρακολούθηθηκαν για τουλάχιστον 18 μήνες και, από αυτούς, 3 ασθενείς (30%) παρέμειναν σε μονοθεραπεία με περαμπανέλη για τουλάχιστον 18 μήνες.

#### 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) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με τη χρήση σε εφήβους και παιδιά).

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.

Η μελέτη 332 περιλάμβανε 22 εφήβους ηλικίας μεταξύ 12 και 18 ετών. Τα αποτελέσματα σε αυτούς τους εφήβους ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό των ενηλίκων.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 19 εβδομάδων με μια φάση επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 235) διεξήχθη για την αξιολόγηση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων του Fycompa στη γνωστική λειτουργία (εύρος δόσης στόχου 8 έως 12 mg μία φορά την ημέρα) ως συμπληρωματική θεραπεία σε 133 (Fycompa n=85, εικονικό φάρμακο n=48) εφήβους ασθενείς, ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με ανεπαρκώς ελεγχόμενες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Η γνωστική λειτουργία αξιολογήθηκε με τη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος Φαρμακευτικής Έρευνας Γνωστικής Λειτουργίας (CDR), η οποία αποτελεί μια σύνθετη βαθμολογία που προέρχεται από 5 πεδία ελέγχου Δύναμη Προσοχής, Συνέχεια στην Προσοχή, Ποιότητα Επεισοδιακής Δευτερεύουσας Μνήμης, Ποιότητα Μνήμης Εργασίας και Ταχύτητα Μνήμης. Η μέση μεταβολή (SD) από την έναρξη έως το τέλος της διπλά τυφλής θεραπείας (19 εβδομάδες) στη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος CDR ήταν 1,1 (7,14) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και (μείον) -1,0 (8,86) στην ομάδα περαμπανέλης, με τη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας στη μέση τιμή της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων να είναι (95% CI) = (μείον) -2,2 (-5,2, 0,8). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ( $p = 0,145$ ). Οι Συνολικές Βαθμολογίες t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του Συστήματος CDR για το εικονικό φάρμακο και την περαμπανέλη ήταν 41,2 (10,7) και 40,8 (13,0), αντίστοιχα κατά την έναρξη. Για ασθενείς με περαμπανέλη στην επέκταση ανοιχτής επισήμανσης (n = 112), η μέση μεταβολή (SD) από την έναρξη έως το τέλος της θεραπείας ανοιχτής επισήμανσης (52 εβδομάδες) στη Συνολική Βαθμολογία t-τεστ Γνωστικής Λειτουργίας του

Συστήματος CDR ήταν (μείον) -1,0 (9,91). Αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό ( $p = 0,96$ ). Μετά από έως και 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη ( $n = 114$ ), δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην ανάπτυξη των οστών. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο βάρος, το ύψος και τη σεξουαλική ανάπτυξη μετά από έως και 104 εβδομάδες θεραπείας ( $n = 114$ ).

Διεξήχθη μια μη ελεγχόμενη μελέτη ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 311) για την αξιολόγηση της σχέσης έκθεσης-αποτελεσματικότητας της περαμπανέλης ως συμπληρωματικής θεραπείας σε 180 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) με ανεπαρκώς ελεγχόμενες εστιακές επιληπτικές κρίσεις ή πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν σε διάστημα 11 εβδομάδων σε μια δόση στόχο 8 mg/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση (μη υπερβαίνουσα τα 12 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν συγχρηγούμενα αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής του CYP3A (καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη και φαινυτοΐνη) ή 12 mg/ημέρα ή τη μέγιστη ανεκτή δόση (μη υπερβαίνουσα τα 16 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που λάμβαναν συγχρηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο επαγωγής του CYP3A. Η δόση περαμπανέλης που επιτεύχθηκε στο τέλος της τιτλοποίησης διατηρήθηκε για 12 εβδομάδες (για συνολικά 23 εβδομάδες έκθεσης) κατά την ολοκλήρωση της βασικής μελέτης. Οι ασθενείς που εισήχθησαν στη φάση επέκτασης υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 29 ακόμη εβδομάδες, για συνολική διάρκεια έκθεσης 52 εβδομάδων.

Σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ( $n = 148$  ασθενείς), η διάμεση μεταβολή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων ανά 28 ημέρες, το ποσοστό ανταποκριθέντων 50% ή υψηλότερο και το ποσοστό χωρίς επιληπτικές κρίσεις μετά από 23 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη ήταν -40,1%, 46,6% ( $n = 69/148$ ) και 11,5% ( $n = 17/148$ ), αντίστοιχα, για το σύνολο των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 108$  ασθενείς, -69,4%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 62,0%,  $n = 67/108$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 13,0%,  $n = 14/108$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη.

Σε ένα υποσύνολο ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, οι αντίστοιχες τιμές ήταν -58,7%, 64,8% ( $n = 35/54$ ) και 18,5% ( $n = 10/54$ ), αντίστοιχα, για τις δευτερογενώς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 41$  ασθενείς, -73,8%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 80,5%,  $n = 33/41$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 24,4%,  $n = 10/41$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη.

Στους ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ( $n = 22$  ασθενείς, με 19 ασθενείς ηλικίας 7- <12 ετών και 3 ασθενείς ηλικίας 4- <7 ετών), η διάμεση μεταβολή στη συχνότητα κρίσεων ανά 28 ημέρες, το ποσοστό ανταποκριθέντων 50% ή υψηλότερο και το ποσοστό χωρίς επιληπτικές κρίσεις ήταν -69,2%, 63,6% ( $n = 14/22$ ) και 54,5% ( $n = 12/22$ ), αντίστοιχα. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 13$  ασθενείς, -100,0%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 61,5%,  $n = 8/13$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 38,5%,  $n = 5/13$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε ένα υποσύνολο ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας (IGE) ( $n = 19$  ασθενείς, με 17 ασθενείς ηλικίας 7- <12 ετών και 2 ασθενείς ηλικίας 4- <7 ετών). Οι αντίστοιχες τιμές ήταν -56,5%, 63,2% ( $n = 12/19$ ) και 52,6% ( $n = 10/19$ ), αντίστοιχα. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52:  $n = 11$  ασθενείς, -100,0%), του ποσοστού ανταποκριθέντων 50% (Εβδομάδες 40-52: 54,5%,  $n = 6/11$ ) και του ποσοστού χωρίς επιληπτικές κρίσεις (Εβδομάδες 40-52: 36,4%,  $n = 4/11$ ) διατηρήθηκαν μετά από 52 εβδομάδες θεραπείας με περαμπανέλη. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη με επιφύλαξη, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

### Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται αμέσως μετά την από στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης διόδου.

Το πόσιμο εναιώρημα περαμπανέλης είναι βιοϊσοδύναμο σε βάση mg ανά mg με τα δισκία περαμπανέλης υπό συνθήκες νηστείας. Όταν χορηγείται μια εφάπαξ δόση των 12 mg και των δύο σκευασμάτων με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, το πόσιμο εναιώρημα περαμπανέλης επιτυγχάνει ισοδύναμη AUC<sub>0-inf</sub> και περίπου 23% χαμηλότερη C<sub>max</sub> και 2 ώρες καθυστέρηση στον χρόνο έως τη μέγιστη έκθεση (t<sub>max</sub>) σε σύγκριση με τη μορφή του δισκίου. Ωστόσο, η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι υπό προσομοιωμένες συνθήκες έκθεσης σε σταθεροποιημένη κατάσταση, οι C<sub>max</sub> και AUC(0-24h) του πόσιμου εναιωρήματος περαμπανέλης ήταν βιοϊσοδύναμες με το σκεύασμα του δισκίου τόσο υπό συνθήκες νηστείας όσο υπό συνθήκες σίτισης.

Όταν συγχρηγήθηκε με γεύμα υψηλό σε λιπαρά, οι C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-inf</sub> μιας εφάπαξ δόσης των 12 mg του πόσιμου εναιωρήματος περαμπανέλης ήταν περίπου 22% και 13%, αντίστοιχα, χαμηλότερες σε σύγκριση με τις συνθήκες 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 μεταβολισμός της περαμπανέλης γίνεται κυρίως με τη μεσολάβηση του CYP3A βάσει αποτελεσμάτων κλινικών μελετών σε υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκε ραδιοεπισημασμένη περαμπανέλη και υποστηρίχθηκε από *in vitro* μελέτες που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένα ανθρώπινα CYPs και ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα.

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

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση μιας δόσης ραδιοεπισημασμένης περαμπανέλης είτε σε 8 υγιείς ενήλικες ή ηλικιωμένους ασθενείς, περίπου το 30% της ανακτηθείσας ραδιενέργειας βρέθηκε στα ούρα και το 70% στα κόπρανα. Στα ούρα και τα κόπρανα, η ανακτηθείσα ραδιενέργεια αποτελείτο 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<sub>1/2</sub> της περαμπανέλης ήταν 105 ώρες. Όταν χορηγείτο σε συνδυασμό με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A καρβαμαζεπίνη, ο κατά μέσο όρο t<sub>1/2</sub> ήταν 25 ώρες.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 20 μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα που λάμβαναν περαμπανέλη από 0,2 έως 36 mg ως εφάπαξ ή πολλαπλές δόσεις, μία μελέτη Φάσης 2 και πέντε μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που λάμβαναν περαμπανέλη από 2 έως 16 mg/ημέρα και δύο μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη από 2 έως 14 mg/ημέρα, διαπιστώθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων περαμπανέλης στο πλάσμα.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της περαμπανέλης μετά από μια εφάπαξ δόση του 1 mg αξιολογήθηκαν σε 12 ασθενείς 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 ασθενείς με ήπια δυσλειτουργία ήταν 188 ml/min έναντι 338 ml/min σε όμοιους μάρτυρες και σε ασθενείς με μέτρια δυσλειτουργία ήταν 120 ml/min έναντι 392 ml/min σε όμοιους μάρτυρες. Ο t<sub>1/2</sub> ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς 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 λάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την κάθαρση της κρεατινίνης. Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 mg/ημέρα σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, η κάθαρση της περαμπανέλης δεν επηρεάστηκε από την αρχική κάθαρση της κρεατινίνης.

### *Φύλο*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 12 mg/ημέρα και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η κάθαρση της περαμπανέλης ήταν 18% χαμηλότερη σε θήλειες (0,54 l/h) από εκείνη σε αρρένες (0,66 l/h).

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

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης (ηλικιακό εύρος 12 έως 74 ετών) και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (ηλικιακό εύρος 12 έως 58 ετών) και που λάμβαναν περαμπανέλη έως και 8 ή 12 mg/ημέρα σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, δεν βρέθηκε καμία σημαντική επίδραση της ηλικίας στην κάθαρση της περαμπανέλης. Δεν θεωρείται απαραίτητη μια προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια ανάλυση της φαρμακοκινητικής πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών, εφήβους ασθενείς ηλικίας ≥12 ετών και ενήλικες, η κάθαρση της περαμπανέλης αυξήθηκε με μια αύξηση του σωματικού βάρους. Συνεπώς, χρειάζεται προσαρμογή δόσης σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών με σωματικό βάρος < 30 kg (βλ. παράγραφο 4.2).

## Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

### *In vitro* αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

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

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η περαμπανέλη (30 μmol/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 μmol/l) και το CYP3A4/5 ( $\geq 3$  μmol/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 πρόωμη 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**

Σορβιτόλη (E420) υγρή (κρυσταλλοποιούμενη)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460)

Νατριούχος καρμελλόζη (E466)

Πολοξαμερές 188

Γαλάκτωμα σιμεθικόνης 30% που περιέχει ύδωρ κεκαθαμένο, έλαιο σιλικόνης, πολυσορβικό 65, μεθυλοκυτταρίνη, πυριτίου οξειδίου πήγμα, στεατικό εστέρα πολυαιθυλενογλυκόλης, σορβικό οξύ, βενζοϊκό οξύ (E210) και θειικό οξύ

Κιτρικό οξύ, άνυδρο (E330)

Βενζοϊκό νάτριο (E211)

Ύδωρ κεκαθαμένο

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

30 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα: 90 ημέρες.

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

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Φιάλη από τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP). Κάθε φιάλη περιέχει 340 ml εναιωρήματος σε εξωτερικό χάρτινο κουτί.

Κάθε κουτί περιέχει μία φιάλη, δύο βαθμονομημένες δοσομετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση των 20 mL και έναν προσαρμογέα φιάλης που χρησιμοποιείται με πίεση (press-in-bottle adapter, PIBA). Οι δοσομετρικές σύριγγες για από στόματος χορήγηση είναι βαθμονομημένες ανά διαστήματα του 0,5 ml.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

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

EU/1/12/776/024

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 23 Ιουλίου 2012  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 6 Απριλίου 2017

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{MM/EEEE}

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

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

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

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

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

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

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

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

**Κουτί των 7, 28 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycorpra 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  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/001  
EU/1/12/776/017  
EU/1/12/776/018

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 2 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**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**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**Κουτιά των 7, 28, 84 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycombra 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  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/002  
EU/1/12/776/003  
EU/1/12/776/004  
EU/1/12/776/019

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 4 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

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**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**Κουτιά των 7, 28, 84 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycombra 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  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/005  
EU/1/12/776/006  
EU/1/12/776/007  
EU/1/12/776/020

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 6 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**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**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**Κουτιά των 7, 28, 84 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycombra 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  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/008  
EU/1/12/776/009  
EU/1/12/776/010  
EU/1/12/776/021

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 8 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**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**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



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

**Κουτιά των 7, 28, 84 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycorpra 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  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/011  
EU/1/12/776/012  
EU/1/12/776/013  
EU/1/12/776/022

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 10 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

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**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**Κουτιά των 7, 28, 84 και 98 δισκίων**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycombra 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  
98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

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

**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**

EXP

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/014  
EU/1/12/776/015  
EU/1/12/776/016  
EU/1/12/776/023

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 12 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Συσκευασία κυψέλης (Κυψέλη PVC/αλουμινίου)

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycorpa 12 mg δισκία  
Περαμπανέλη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Eisai

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Fycopra 0,5 mg/ml πόσιμο ελαιώρημα  
περαμπανέλη

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

Κάθε ml περιέχει 0,5 mg περαμπανέλης.  
1 φιάλη (340 ml) περιέχει 170 mg περαμπανέλης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει σορβιτόλη (E420), βενζοϊκό οξύ (E210) και βενζοϊκό νάτριο (E211): για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε φύλλο οδηγιών.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Πόσιμο ελαιώρημα των 340 ml.  
1 φιάλη  
2 σύριγγες για από στόματος χορήγηση  
1 προσαρμογέας φιάλης που χρησιμοποιείται με πίεση (PIBA)

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ανακινήστε για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση.

Από του στόματος χρήση

Ημερομηνία ανοίγματος:

**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**

EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα: χρήση εντός 90 ημερών.

**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 GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

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

EU/1/12/776/024

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Fycompra 0,5 mg/ml

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.



**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Fycompra 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg και 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
Περαμπανέλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα 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. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Fycompra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fycompra
3. Πώς να πάρετε το Fycompra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Fycompra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Fycompra και ποια είναι η χρήση του**

Το Fycompra 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 Fycompra χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών επιληψίας:

Σε ενήλικες, εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) και παιδιά (από 4 έως 11 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»).

Σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) και παιδιά (από 7 έως 11 ετών)

- Χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία συγκεκριμένων κρίσεων που επηρεάζουν όλα τα μέρη του εγκεφάλου σας από την έναρξη (ονομάζονται «γενικευμένες κρίσεις») και προκαλούν σπασμούς ή απλανές βλέμμα.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fycompra**

**ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ Fycompra:**

- Εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες ή/και στοματικά έλκη μετά τη λήψη περαμπανέλης
- 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 πριν 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.

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αλκοολισμού ή εξάρτησης από ουσίες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Fycompra σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

- 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, θυμωμένους ή βίαιους. Μπορεί επίσης να προκαλέσει ασυνήθιστες ή ακραίες αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη διάθεσή σας, μη φυσιολογικές σκέψεις ή/και απώλεια επαφής με την πραγματικότητα.

Αν εσείς ή η οικογένειά σας ή/και οι φίλοι σας παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είχαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) και σύνδρομο Stevens - Johnson (SJS) έχουν αναφερθεί για τη χρήση περαμπανέλης.

- Το σύνδρομο DRESS εκδηλώνεται συνήθως, αν και όχι αποκλειστικά, με συμπτώματα γρίπης και εξάνθημα σε συνδυασμό με υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις, αύξηση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και διόγκωση των λεμφαδένων.
- Το σύνδρομο Stevens - Johnson (SJS) μπορεί να εμφανιστεί αρχικά ως ερυθρώπα σημάδια που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικά εμβλώματα, συχνά με κεντρικές φλύκταινες στον κορμό. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τους οφθαλμούς (ερυθροί και διογκωμένοι οφθαλμοί). Πριν από αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα εμφανίζεται συχνά πυρετός ή/και γριποειδή συμπτώματα. Τα εξανθήματα ενδέχεται να εξελιχθούν σε εκτεταμένη απολέπιση του δέρματος και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές ή να αποβούν θανατηφόρα.

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 4 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν είναι ακόμα γνωστές σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις και ηλικίας κάτω των 7 ετών για τις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις.

### **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 οποιουδήποτε 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 Fycombra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτό το φάρμακο διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Η μιδαζολάμη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διακοπή παρατεταμένων, οξείων (αιφνιδίων) επιληπτικών κρίσεων, για καταστολή και προβλήματα ύπνου) μπορεί να επηρεαστεί από το Fycombra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε μιδαζολάμη 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 Fycombra. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτά τα φάρμακα διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων από του στόματος αντισυλληπτικών, εμφυτευμάτων, ενέσεων και επιθεμάτων).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycombra μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycombra 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 Fycombra με οίνοπνευματώδη**

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν καταναλώσετε οινόπνευμα. Να είστε προσεκτικοί με την κατανάλωση οίνοπνεύματος με φάρμακα επιληψίας, συμπεριλαμβανομένου του Fycombra.

- Η κατανάλωση οίνοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycombra μπορεί να μειώσει το επίπεδο εγρήγορσής σας και να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.
- Η κατανάλωση οίνοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycombra μπορεί επίσης να επιδεινώσει οποιαδήποτε αισθήματα θυμού, σύγχυσης ή θλίψης.

### **Κόηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

- Το Fycombra αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης προκειμένου να αποφευχθεί μια εγκυμοσύνη ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με Fycombra. Αυτό πρέπει να συνεχίσετε να το κάνετε για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycombra μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycombra 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 Fycombra μπορούν να απεκκριθούν στο μητρικό γάλα.

Ο γιατρός θα σταθμίσει τα οφέλη και τους κινδύνους για το μωρό σας από τη λήψη του Fycombra ενώ θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, έως ότου διαπιστώσετε πώς σας επηρεάζει το Fycombra.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με την επίδραση της επιληψίας σας στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

- Το Fycombra 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 μηχανήματα.

- Η κατανάλωση οινοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompra μπορεί να επιδεινώσει αυτές τις επιδράσεις.

### **Το Fycompra περιέχει λακτόζη**

Το Fycompra περιέχει λακτόζη (ένας τύπος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **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**

Ενήλικες, έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω) στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων και των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

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.

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζονται οι συνιστώμενες δόσεις για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών και των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά ηλικίας από 7 έως 11 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Βάρος παιδιού:		
	Άνω των 30 kg	20 kg έως κάτω των 30 kg	Κάτω των 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 6 mg/ημέρα	2 – 4 mg/ημέρα
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα	8 mg/ημέρα	6 mg/ημέρα

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 30 kg και άνω για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

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 8 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 12 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 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.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg και κάτω των 30 kg για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg και 6 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 8 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompa για εσάς.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους κάτω των 20 kg για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 2 mg και 4 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 6 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompa για εσάς.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 30 kg και άνω για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

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 8 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 12 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompa για εσάς.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg και κάτω των 30 kg για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg και 6 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 8 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompa για εσάς.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους κάτω των 20 kg για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 2 mg και 4 mg, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 6 mg/ημέρα.
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg κάθε ημέρα και μεταξύ των αυξήσεων της δόσης σας πρέπει να μεσολαβεί χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 εβδομάδων.
- Μην παίρνετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από αυτήν που σας έχει συστήσει ο γιατρός σας. Μπορεί να χρειαστούν μερικές εβδομάδες για να βρεθεί η σωστή δόση Fycompa για εσάς.

### **Πώς να το πάρετε**

Καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μπορείτε να πάρετε το Fycompa με ή χωρίς τροφή. Μη μασάτε, θρυμματίζετε ή διαχωρίζετε το δισκίο. Τα δισκία δεν μπορούν διαχωριστούν με ακρίβεια καθώς δεν υπάρχει εγκοπή σπασίματος.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Fycompa από την κανονική, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Μπορεί να παρουσιάσετε σύγχυση, ανησυχία, επιθετική συμπεριφορά και μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fycompa**

- 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 Fycompa, συνεχίστε να παίρνετε το καθημερινό δισκίο σας σύμφωνα με τις αρχικές οδηγίες του γιατρού σας.
- Αν έχετε ξεχάσει περισσότερες από 7 ημέρες θεραπείας με Fycompa, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Fycompa**

Να παίρνετε το Fycompa 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 λάμβαναν 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 (δυσαρθρία)
- θαμπή όραση ή διπλή όραση (διπλωπία)
- αίσθηση περιδίτισης (ίλιγγος)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα μεγάλης κούρασης (κόπωση)
- πτώση.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 1.000 χρήστες) είναι:

- σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας (αυτοκτονικές σκέψεις), προσπάθεια τερματισμού της ζωής (απόπειρα αυτοκτονίας)
- ψευδαισθήσεις (βλέπετε, ακούτε ή αισθάνεστε πράγματα που δεν υπάρχουν)
- μη φυσιολογικές σκέψεις ή/και απώλεια επαφής με την πραγματικότητα (ψυχωσική διαταραχή)

**Μη γνωστές** (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

- Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, γνωστή και ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο: εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογικές αιματολογικές τιμές (ηωσινοφιλία), διόγκωση των λεμφαδένων και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος.
- Σύνδρομο Stevens - Johnson, SJS. Αυτό το σοβαρό δερματικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ως ερυθρωπές κηλίδες ομοιάζουσες με στόχο ή κυκλικά εμβλώματα με κεντρικές φλύκταινες στον κορμό, απολέπιση δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τους οφθαλμούς και μπορεί να προηγηθεί αυτών πυρετός και γριποειδή συμπτώματα.

Εάν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε τη χρήση περαμπανέλης και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια. Βλέπε επίσης παράγραφο 2.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε 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.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Fycopra

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 διοξείδιο (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 Fycopra και περιεχόμενα της συσκευασίας

Όλες οι περιεκτικότητες του Fycopra είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 mg: πορτοκαλί χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E275 στη μία πλευρά και 2 στην άλλη πλευρά

4 mg: κόκκινου χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E277 στη μία πλευρά και 4 στην άλλη πλευρά

6 mg: ροζ χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E294 στη μία πλευρά και 6 στην άλλη πλευρά

8 mg: μωβ χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E295 στη μία πλευρά και 8 στην άλλη πλευρά

10 mg: πράσινου χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E296 στη μία πλευρά και 10 στην άλλη πλευρά

12 mg: μπλε χρώματος, που φέρει την εγχάρακτη ένδειξη E297 στη μία πλευρά και 12 στην άλλη πλευρά

Το Fycopra διατίθεται σε συσκευασίες των:

Δισκίο 2 mg – συσκευασία των 7, 28 και 98

Δισκία 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg – συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Eisai GmbH

Edmund-Rumpler-Straße 3

60549 Frankfurt am Main

Γερμανία

E-mail: medinfo\_de@eisai.net

**Παρασκευαστής**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

**Lietuva**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vokietija)

**България**

Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Германия)

**Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

**Magyarország**

Ewopharma Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 200 46 50

**Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

**Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

**Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

**Eesti**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Saksamaa)

**Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

**Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

**España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

**Polska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**Hrvatska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Njemačka)

**România**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Latvija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vācija)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**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 (Northern Ireland)**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Fycopra 0,5 mg/ml πόσιμο εναιώρημα Περαμπανέλη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα 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. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Fycopra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fycopra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Fycopra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε 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 σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών επιληψίας:

Σε ενήλικες, εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) και παιδιά (από 4 έως 11 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»).

Σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω) και παιδιά (από 7 έως 11 ετών)

- Χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία συγκεκριμένων κρίσεων που επηρεάζουν όλα τα μέρη του εγκεφάλου σας από την έναρξη (ονομάζονται «γενικευμένες κρίσεις») και προκαλούν σπασμούς ή απλανές βλέμμα.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Fycopra**

**ΜΗΝ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ Fycopra:**

- Εάν έχετε εμφανίσει ποτέ σοβαρό δερματικό εξάνθημα ή ξεφλούδισμα του δέρματος, φουσκάλες ή/και στοματικά έλκη μετά τη λήψη περαμπανέλης
- 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 πριν πάρετε το Fycopra εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή μέτρια ή σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Δεν πρέπει να πάρετε το Fycompa εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα ή μέτρια ή σοβαρά νεφρικά προβλήματα.

Πριν πάρετε αυτό το φάρμακο πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε ιστορικό αλκοολισμού ή εξάρτησης από ουσίες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν Fycompa σε συνδυασμό με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

- Το Fycompa μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε ζάλη ή υπνηλία, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας.
- Το Fycompa μπορεί να σας κάνει πιο επιρρεπείς στις πτώσεις, ιδιαίτερα εάν είστε ηλικιωμένο άτομο. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται στην ασθένειά σας.
- Το Fycompa μπορεί να σας κάνει επιθετικούς, θυμωμένους ή βίαιους. Μπορεί επίσης να προκαλέσει ασυνήθιστες ή ακραίες αλλαγές στη συμπεριφορά ή τη διάθεσή σας, μη φυσιολογικές σκέψεις ή/και απώλεια επαφής με την πραγματικότητα.

Αν εσείς ή η οικογένειά σας ή/και οι φίλοι σας παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις αντιδράσεις, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που λάμβαναν αντιεπιληπτική αγωγή είχαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε παρόμοιες σκέψεις, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS) και σύνδρομο Stevens – Johnson (SJS) έχουν αναφερθεί για τη χρήση περαμπανέλης.

- Το σύνδρομο DRESS εκδηλώνεται συνήθως, αν και όχι αποκλειστικά, με συμπτώματα γρίπης και εξάνθημα σε συνδυασμό με υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις, αύξηση ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ηωσινοφιλία) και διόγκωση των λεμφαδένων.
- Το σύνδρομο Stevens – Johnson (SJS) μπορεί να εμφανιστεί αρχικά ως ερυθροπά σημάδια που μοιάζουν με στόχο ή κυκλικά εμβλώματα, συχνά με κεντρικές φλύκταινες στον κορμό. Επίσης, μπορεί να εμφανιστούν έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τους οφθαλμούς (ερυθροί και διογκωμένοι οφθαλμοί). Πριν από αυτά τα σοβαρά δερματικά εξανθήματα εμφανίζεται συχνά πυρετός ή/και γριποειδή συμπτώματα. Τα εξανθήματα ενδέχεται να εξελιχθούν σε εκτεταμένη απολέπιση του δέρματος και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές ή να αποβούν θανατηφόρα.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω αφού πάρετε το Fycompa (ή έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Παιδιά**

Το Fycompa δεν συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν είναι ακόμα γνωστές σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 ετών για τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις και ηλικίας κάτω των 7 ετών για τις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις.

### **Άλλα φάρμακα και Fycompa**

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 Fycompa με ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες ή να επηρεάσει τον τρόπο δράσης τους. Μην ξεκινήσετε και μη διακόψετε τη λήψη οποιουδήποτε 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 Fycompa. 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 Fycompa. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτό το φάρμακο διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.

- Η μιδαζολάμη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διακοπή παρατεταμένων, οξείων (αιφνιδίων) επιληπτικών κρίσεων, για καταστολή και προβλήματα ύπνου) μπορεί να επηρεαστεί από το Fycompa. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε μιδαζολάμη 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 Fycompa. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα αυτά τα φάρμακα διότι η δόση σας μπορεί να χρειαστεί αναπροσαρμογή.
- Ορμονικά αντισυλληπτικά (συμπεριλαμβανομένων από του στόματος αντισυλληπτικών, εμφυτευμάτων, ενέσεων και επιθεμάτων).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycompa μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycompa 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 Fycompa με οίνοπνευματώδη**

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν καταναλώσετε οινόπνευμα. Να είστε προσεκτικοί με την κατανάλωση οίνοπνεύματος με φάρμακα επιληψίας, συμπεριλαμβανομένου του Fycompa.

- Η κατανάλωση οίνοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompa μπορεί να μειώσει το επίπεδο εγρήγορσής σας και να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.
- Η κατανάλωση οίνοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompa 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 πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Μη διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να το συζητήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

- Το Fycompa αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη.
- Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης προκειμένου να αποφευχθεί μια εγκυμοσύνη ενώ υποβάλλεστε σε θεραπεία με Fycompa. Αυτό πρέπει να συνεχίσετε να το κάνετε για ένα μήνα μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ορμονικά αντισυλληπτικά. Το Fycompa μπορεί να καταστήσει συγκεκριμένα ορμονικά αντισυλληπτικά, όπως η λεβονοργεστρέλη, λιγότερο αποτελεσματικά. Κατά τη λήψη του Fycompa 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 Fycompa μπορούν να απεκκριθούν στο μητρικό γάλα.

Ο γιατρός θα σταθμίσει τα οφέλη και τους κινδύνους για το μωρό σας από τη λήψη του Fycompa ενώ θηλάζετε.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα, έως ότου διαπιστώσετε πώς σας επηρεάζει το Fycompa.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας σχετικά με την επίδραση της επιληψίας σας στην οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων.

- Το Fycompa 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 μηχανήματα.
- Η κατανάλωση οίνοπνεύματος κατά τη λήψη του Fycompa μπορεί να επιδεινώσει αυτές τις επιδράσεις.

**Το Fycompra περιέχει 175 mg σορβιτόλη (E420) σε κάθε ml.**

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Αν ο γιατρός σας, σας έχει πει ότι εσείς (ή το παιδί σας) έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ή έχετε διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μία σπάνια γενετική διαταραχή, στην οποία το άτομο δεν μπορεί να διασπάσει την φρουκτόζη, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν εσείς (ή το παιδί σας) πάρετε ή λάβετε αυτό το φάρμακο.

Η λήψη του Fycompra με άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο, το οποίο περιέχει σορβιτόλη, μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό δράσης του. Ενημερώστε τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε(οποιαδήποτε) άλλο(α) αντιεπιληπτικό(ά) φάρμακο(α) με σορβιτόλη.

**Το Fycompra περιέχει <0,005 mg βενζοϊκό οξύ (E210) και 1,1 mg βενζοϊκό νάτριο (E211) σε κάθε ml.**

Το βενζοϊκό οξύ ή το βενζοϊκό νάτριο μπορεί να αυξήσει τον ίκτερου (κίτρινη χρώση του δέρματος και των ματιών) σε νεογέννητα βρέφη (μέχρι 4 εβδομάδων).

**3. Πώς να χρησιμοποιήσετε 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**

Ενήλικες, έφηβοι (ηλικίας 12 ετών και άνω) στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων και των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 2 mg (4 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα των 2 mg (4 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg (8 ml) και 12 mg (24 ml), 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.

Στον ακόλουθο πίνακα συνοψίζονται οι συνιστώμενες δόσεις για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών και των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά ηλικίας από 7 έως 11 ετών. Περισσότερες λεπτομέρειες παρέχονται μετά τον πίνακα.

	Βάρος παιδιού:		
	Ανω των 30 kg	20 kg έως κάτω των 30 kg	Κάτω των 20 kg
Συνιστώμενη αρχική δόση	2 mg/ημέρα (4 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)	1 mg/ημέρα (2 ml/ημέρα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	4 – 8 mg/ημέρα (8 – 16 ml/ημέρα)	4 – 6 mg/ημέρα (8 – 12 ml/ημέρα)	2 – 4 mg/ημέρα (4 – 8 ml/ημέρα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα)	8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα)	6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα)

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 30 kg και άνω για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 2 mg (4 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα των 2 mg (4 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg (8 ml) και 8 mg (16 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα).



- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg και κάτω των 30 kg για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg (2 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg (2 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg (8 ml) και 6 mg (12 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα).
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) βάρους κάτω των 20 kg για την αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg (2 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg (2 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 2 mg (4 ml) και 4 mg (8 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα).
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 30 kg και άνω για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 2 mg (4 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα των 2 mg (4 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg (8 ml) και 8 mg (16 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 12 mg/ημέρα (24 ml/ημέρα).
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους από 20 kg και κάτω των 30 kg για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg (2 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg (2 ml), σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 4 mg (8 ml) και 6 mg (12 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 8 mg/ημέρα (16 ml/ημέρα).

- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) βάρους κάτω των 20 kg για την αντιμετώπιση των γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων:

Η συνήθης αρχική δόση είναι 1 mg (2 ml) εφάπαξ ημερησίως προ του ύπνου.

- Ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει αυτή τη δόση, σε βήματα του 1 mg, σε μια δόση συντήρησης μεταξύ των 2 mg (4 ml) και 4 mg (8 ml), ανάλογα με την ανταπόκρισή σας. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανοχή, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε μέγιστη δόση 6 mg/ημέρα (12 ml/ημέρα).
- Εάν έχετε ήπια ή μέτρια ηπατικά προβλήματα, η δόση σας δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 4 mg (8 ml) 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 το πάρετε**

Το Fycompra προορίζεται για από στόματος χρήση. Μπορείτε να πάρετε το Fycompra με ή χωρίς τροφή και πρέπει να το παίρνετε πάντα με τον ίδιο τρόπο. Για παράδειγμα, εάν αποφασίσετε να πάρετε το Fycompra με τροφή, πρέπει να το παίρνετε πάντα με αυτό τον τρόπο.

Για τη χορήγηση της δόσης παρακαλείστε να χρησιμοποιήσετε τη σύριγγα για από στόματος χορήγηση και τον προσαρμογέα που παρέχονται.

Οδηγίες σχετικά με τη χρήση της σύριγγας για από στόματος χορήγηση και του προσαρμογέα παρέχονται παρακάτω:



1. Ανακινήστε για τουλάχιστον 5 δευτερόλεπτα πριν από τη χρήση.
2. Πιέστε προς τα κάτω (1) και στρίψτε το πάμα (2) για να ανοίξετε τη φιάλη.
3. Εισάγετε τον προσαρμογέα μέσα στο λαιμό της φιάλης έως ότου επιτευχθεί μία καλή σφράγιση.
4. Πιέστε το έμβολο της σύριγγας για από στόματος χορήγηση τελείως προς τα κάτω.
5. Εισάγετε τη σύριγγα για από στόματος χορήγηση στο άνοιγμα του προσαρμογέα όσο περισσότερο γίνεται.
6. Αναποδογυρίστε και αποσύρετε τη συνταγογραφηθείσα ποσότητα του Fycompra από τη φιάλη.
7. Γυρίστε τη φιάλη σε όρθια θέση και αφαιρέστε τη σύριγγα.
8. Αφήστε τον προσαρμογέα στη θέση του και ξαναποθετήστε το πάμα στη φιάλη.
9. Μετά τη χορήγηση της δόσης, διαχωρίστε τον κύλινδρο από το έμβολο και εμβυθίστε εξ ολοκλήρου και τα δύο εξαρτήματα σε ΖΕΣΤΟ σαπουνόνερο.
10. Εμβυθίστε τον κύλινδρο και το έμβολο σε νερό για να αφαιρέσετε τυχόν κατάλοιπα απορρυπαντικού. Ανακινήστε ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια νερού και αφήστε τα εξαρτήματα να στεγνώσουν στον αέρα. Μην στεγνώνετε τους διανομείς σκουπίζοντάς τους.
11. Μετά από 40 χρήσεις ή σε περίπτωση που σβηστούν οι ενδείξεις στη σύριγγα, μην καθαρίσετε και επαναχρησιμοποιήσετε τη σύριγγα.

### **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, επιθετική συμπεριφορά και μειωμένο επίπεδο συνείδησης.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fycompra**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Fycompra, 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 την καθημερινή δόση 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 λάμβαναν 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 (δυσαρθρία)
- θαμπή όραση ή διπλή όραση (διπλωπία)
- αίσθηση περιδίνισης (ίλιγγος)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- πόνος στην πλάτη
- αίσθημα μεγάλης κόπωσης (κόπωση)
- πτώση.

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 1.000 χρήστες) είναι:

- σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας (αυτοκτονικές σκέψεις), προσπάθεια τερματισμού της ζωής (απόπειρα αυτοκτονίας)
- ψευδαισθήσεις (βλέπετε, ακούτε ή αισθάνεστε πράγματα που δεν υπάρχουν)
- μη φυσιολογικές σκέψεις ή/και απώλεια επαφής με την πραγματικότητα (ψυχωσική διαταραχή)

**Μη γνωστές** (η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας δεν είναι δυνατό να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) είναι:

- Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα, γνωστή και ως DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο: εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, μη φυσιολογικές αιματολογικές τιμές (ηωσινοφιλία), διόγκωση των λεμφαδένων και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος.
- Σύνδρομο Stevens - Johnson, SJS. Αυτό το σοβαρό δερματικό εξάνθημα μπορεί να εμφανιστεί ως ερυθρωπές κηλίδες ομοιάζουσες με στόχο ή κυκλικά εμβλώματα με κεντρικές φλύκταινες στον κορμό, απολέπιση δέρματος, έλκη στο στόμα, τον φάρυγγα, τη μύτη, τα γεννητικά όργανα και τους οφθαλμούς και μπορεί να προηγηθεί αυτών πυρετός και γριποειδή συμπτώματα.

Εάν παρουσιάσετε αυτά τα συμπτώματα, διακόψτε τη χρήση περαμπανέλης και επικοινωνήστε με τον ιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια. Βλέπε επίσης παράγραφο 2.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

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. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε 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 στην ετικέτα της φιάλης και το κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Εάν έχετε τυχόν υπόλειμμα εναιωρήματος στη φιάλη για περισσότερες από 90 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα, δεν θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Fycompra**

- Η δραστική ουσία είναι η περαμπανέλη. Κάθε χιλιοστόλιτρο περιέχει 0,5 mg περαμπανέλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι σορβιτόλη (E420) υγρή (κρυσταλλοποιούμενη), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), νατριούχος καρμελλόζη (E466), πολυξαμερές 188, γαλάκτωμα σιμεθικόνης 30% (περιέχει ύδωρ κεκαθαμένο, έλαιο σιλκόνης, πολυσορβικό 65, μεθυλοκυτταρίνη, πυριτίου οξειδίου πήγμα, στεατικό εστέρα πολυαιθυλενογλυκόλης, σορβικό οξύ, βενζοϊκό οξύ (E210) και θειικό οξύ), κιτρικό οξύ, άνυδρο (E330), βενζοϊκό νάτριο (E211) και ύδωρ κεκαθαμένο.

### **Εμφάνιση του Fycompra και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Το Fycompra 0,5 mg/ml πόσιμο εναιώρημα είναι ένα λευκό έως υπόλευκο εναιώρημα. Διατίθεται σε μια φιάλη των 340 ml με δύο βαθμονομημένες σύριγγες για από στόματος χορήγηση και έναν προσαρμογέα φιάλης που χρησιμοποιείται με πίεση (push-in-bottle adaptor, PIBA) από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE).

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία  
E-mail: medinfo\_de@eisai.net

## **Παρασκευαστής**

Eisai GmbH  
Edmund-Rumpler-Straße 3  
60549 Frankfurt am Main  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58

### **Lietuva**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vokietija)

### **България**

Eisai GmbH  
Тел.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Германия)

### **Luxembourg/Luxemburg**

Eisai SA/NV  
Tél/Tel: +32 (0)800 158 58  
(Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

Eisai GesmbH organizační složka  
Tel: + 420 242 485 839

### **Magyarország**

Eisai GmbH  
Tel.: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Németország)

### **Danmark**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

### **Malta**

Cherubino LTD  
Tel: +356 21343270

### **Deutschland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50

### **Nederland**

Eisai B.V.  
Tel: + 31 (0) 900 575 3340

### **Eesti**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Saksamaa)

### **Norge**

Eisai AB  
Tlf: + 46 (0) 8 501 01 600  
(Sverige)

### **Ελλάδα**

Arriani Pharmaceutical S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000

### **Österreich**

Eisai GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 535 1980-0

### **España**

Eisai Farmacéutica, S.A.  
Tel: + (34) 91 455 94 55

### **Polska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Niemcy)

**France**

Eisai SAS  
Tél: + (33) 1 47 67 00 05

**Hrvatska**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Njemačka)

**Ireland**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Ísland**

Eisai AB  
Sími: + 46 (0)8 501 01 600  
(Svíþjóð)

**Italia**

Eisai S.r.l.  
Tel: + 39 02 5181401

**Κύπρος**

Arriani Pharmaceuticals S.A.  
Τηλ: + 30 210 668 3000  
(Ελλάδα)

**Latvija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Vācija)

**Portugal**

Eisai Farmacêtica, Unipessoal Lda  
Tel: + 351 214 875 540

**România**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germania)

**Slovenija**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Nemčija)

**Slovenská republika**

Eisai GesmbH organizačni 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 (Northern Ireland)**

Eisai GmbH  
Tel: + 49 (0) 69 66 58 50  
(Germany)

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την περαμπανέλη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα 18 περιστατικά ψυχωσικών διαταραχών από κλινικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων 10 περιστατικών με θετική παύση πρόκλησης (positive dechallenge), τη βιβλιογραφία (2 παρουσιάσεις περιστατικών) και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων 10 περιστατικών με στενή χρονική συσχέτιση, 6 περιστατικών με θετική παύση πρόκλησης και 1 περιστατικού με εκ νέου πρόκληση (rechallenge), η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ περαμπανέλης και ψυχωσικής διαταραχής αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC έκρινε ότι απαιτείται η αντίστοιχη τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν περαμπανέλη.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

### **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την περαμπανέλη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) περαμπανέλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος. Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.