**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Brieka 25 mg σκληρά καψάκια

Brieka 50 mg σκληρά καψάκια

Brieka 75 mg σκληρά καψάκια

Brieka 100 mg σκληρά καψάκια

Brieka 150 mg σκληρά καψάκια

Brieka 200 mg σκληρά καψάκια

Brieka 225 mg σκληρά καψάκια

Brieka 300 mg σκληρά καψάκια

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 25 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 200 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 225 mg πρεγκαμπαλίνη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 300 mg πρεγκαμπαλίνη.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Καψάκιο, σκληρό

Η κάψουλα των 25 mg είναι λευκή, μεγέθους 4 (14,5 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 25" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 50 mg είναι λευκή, μεγέθους 3 (16 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 50" στο σώμα με μαύρο μελάνι. Το σώμα επισημαίνεται επίσης με μία μαύρη κυκλική γραμμή.

Η κάψουλα των 75 mg είναι λευκή και πορτοκαλί, μεγέθους 4 (14,5 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 75" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 100 mg είναι πορτοκαλί, μεγέθους 3 (16 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 100" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 150 mg είναι λευκή, μεγέθους 2 (18 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 150" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 200 mg είναι ανοιχτό πορτοκαλί, μεγέθους 1 (19,5 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 200" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 225 mg είναι λευκή και ανοιχτό πορτοκαλί, μέγεθος 1 (19,5 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 225" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Η κάψουλα των 300 mg είναι λευκή και πορτοκαλί, μέγεθος 0 (21,5 χιλιοστά), με την ένδειξη “ΡGB 300" στο σώμα με μαύρο μελάνι.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

*Νευροπαθητικός πόνος*

Το Brieka ενδείκνυται για τη θεραπεία του περιφερικού και κεντρικού νευροπαθητικού πόνου σε ενήλικες.

*Επιληψία*

Το Brieka ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε ενήλικες με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση.

*Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους*

Το Brieka ενδείκνυται για τη θεραπεία της Διαταραχής Γενικευμένου Άγχους (ΔΓΑ) στους ενήλικες.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Η δόση κυμαίνεται από 150 έως 600 mg ημερησίως, χορηγούμενα είτε σε δύο ή σε τρεις διηρημένες δόσεις.

*Νευροπαθητικός πόνος*

Η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη μπορεί να αρχίσει με μία δόση των 150 mg ημερησίως, χορηγούμενα

είτε σε δύο ή σε τρεις διηρημένες δόσεις. Με βάση την απόκριση και την ανεκτικότητα του κάθε

ασθενούς, η δόση μπορεί, μετά από ένα χρονικό διάστημα 3 έως 7 ημερών, να αυξηθεί σε 300 mg

ημερησίως, και, εάν είναι απαραίτητο, στη μέγιστη δόση των 600 mg ημερησίως μετά από ένα

πρόσθετο χρονικό διάστημα 7 ημερών.

*Επιληψία*

Η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη μπορεί να αρχίσει με μία δόση των 150 mg ημερησίως, χορηγούμενα είτε σε δύο ή σε τρεις διηρημένες δόσεις. Με βάση την απόκριση και την ανεκτικότητα του κάθε ασθενούς, η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά από μία εβδομάδα, σε 300 mg ημερησίως. Η μέγιστη δόση των 600 mg ημερησίως, μπορεί να επιτευχθεί μετά από μία επιπλέον εβδομάδα.

*Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους*

Η δόση κυμαίνεται από 150 έως 600 mg ημερησίως, χορηγούμενα σε δύο ή τρεις διηρημένες δόσεις. Η ανάγκη για θεραπεία πρέπει να επανεκτιμάται τακτικά.

Η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη μπορεί να ξεκινήσει με μία δόση των 150 mg ημερησίως. Η δόση, με βάση την ατομική απόκριση και την ανεκτικότητα του ασθενούς, μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ημερησίως, έπειτα από 1 εβδομάδα. Έπειτα από μία επιπρόσθετη εβδομάδα, η δόση μπορεί να αυξηθεί στα 450 mg ημερησίως. Η μέγιστη δόση των 600 mg ημερησίως μπορεί να επιτευχθεί έπειτα από μία επιπρόσθετη εβδομάδα.

*Διακοπή της πρεγκαμπαλίνης*

Σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική, εάν η χρήση της πρεγκαμπαλίνηςπρέπει να διακοπεί, συνιστάται η διακοπή της να πραγματοποιηθεί βαθμιαία, σε διάστημα τουλάχιστον μίας εβδομάδας, ανεξάρτητα από την ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

*Νεφρική δυσλειτουργία*

Η πρεγκαμπαλίνη αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως με απέκκριση από τους νεφρούς ως αμετάβλητο φάρμακο. Καθώς η κάθαρση της πρεγκαμπαλίνης είναι ευθέως ανάλογη της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2), η μείωση της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την κάθαρση της κρεατινίνης (CLcr), όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, υπολογιζόμενη σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

CLcr(ml/min) =(x 0.85 για γυναίκες ασθενείς)

Η πρεγκαμπαλίνη απομακρύνεται αποτελεσματικά από το πλάσμα με αιμοδιύλιση (50% του φαρμάκου σε 4 ώρες). Για τους ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλιση, η ημερήσια δόση της πρεγκαμπαλίνης πρέπει να προσαρμόζεται βάσει της νεφρικής λειτουργίας. Εκτός από την ημερήσια δόση, πρέπει να χορηγείται και μία συμπληρωματική δόση αμέσως μετά από κάθε 4-ωρη συνεδρία της αιμοδιύλισης (βλέπε Πίνακα 1).

*Πίνακας 1*. Προσαρμογή της δόσης της πρεγκαμπαλίνης βάσει της νεφρικής λειτουργίας

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Κάθαρση κρεατινίνης (CLcr) (ml/min) | Συνολική ημερήσια δόση πρεγκαμπαλίνης\* | | Δοσολογικό σχήμα |
|  | Αρχική δόση  (mg/ημέρα) | Μέγιστη δόση  (mg/ημέρα) |  |
|  60 | 150 | 600 | BID ή TID |
|  30 - < 60 | 75 | 300 | BID ή TID |
|  15 - < 30 | 25 – 50\*\* | 150 | Άπαξ ημερησίως ή  BID |
| < 15 | 25\*\* | 75 | Άπαξ ημερησίως |
| Συμπληρωματική δόση μετά την αιμοδιύλιση (mg) | | | |
|  | 25\*\* | 100 | Άπαξ δόση+ |

TID = Τρεις διηρημένες δόσεις

BID = Δύο διηρημένες δόσεις

\*H συνολική ημερήσια δόση (mg/ημέρα) πρέπει να διαιρείται όπως ενδείκνυται από το δοσολογικό σχήμα ώστε να προκύπτουν mg/δόση

+Η συμπληρωματική δόση είναι μία άπαξ επιπρόσθετη δόση

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Brieka σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών και σε εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών) δεν έχει αποδειχθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα που υπάρχουν προς το παρόν περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία.

*Ηλικιωμένοι*

Σε ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης της πρεγκαμπαλίνης, λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Brieka μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Το Brieka είναι για χρήση από του στόματος μόνο.

**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**

*Διαβητικοί ασθενείς*

Σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική, ορισμένοι διαβητικοί ασθενείς, που παίρνουν βάρος κατά τη θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη, μπορεί να χρειαστούν ρύθμιση των υπογλυκαιμικών τους φαρμακευτικών προϊόντων.

*Αντιδράσεις υπερευαισθησίας*

Από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά έχουν υπάρξει αναφορές αντιδράσεων υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων αγγειοοιδήματος. Η πρεγκαμπαλίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, αν εμφανισθούν συμπτώματα αγγειοοιδήματος, όπως οίδημα προσώπου, περιστοματικής περιοχής ή ανωτέρου αναπνευστικού.

*Ζάλη, υπνηλία, απώλεια συνείδησης, σύγχυση και επηρεασμένη διανοητική κατάσταση*

Η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη έχει συσχετιστεί με ζάλη και υπνηλία, που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα τραυματισμού από ατύχημα (πτώση) στους ηλικιωμένους. Έχουν υπάρξει επίσης αναφορές απώλειας συνείδησης, σύγχυσης και επηρεασμένης διανοητικής κατάστασης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Ως εκ τούτου, στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να είναι προσεκτικοί μέχρι να εξοικειωθούν με τις πιθανές αντιδράσεις που μπορεί να έχουν στο φαρμακευτικό προϊόν.

*Αντιδράσεις σχετικές με την όραση*

Σε ελεγχόμενες δοκιμές, μία μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη ανέφεραν θάμβος όρασης, από ότι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το οποίο απέδραμε στην πλειοψηφία των περιστατικών, με τη συνέχιση της χορήγησης. Στις κλινικές μελέτες στις οποίες διεξήχθηκε οφθαλμολογικός έλεγχος, η συχνότητα εμφάνισης μείωσης της οπτικής οξύτητας και μεταβολών του οπτικού πεδίου ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη, από ότι σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης βυθοσκοπικών μεταβολών ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1).

Στην αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν αναφερθεί επίσης οπτικές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας όρασης, του θάμβους όρασης ή άλλων μεταβολών της οπτικής οξύτητας, οι περισσότερες εκ των οποίων ήταν παροδικές. Η διακοπή της πρεγκαμπαλίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αποδρομή ή τη βελτίωση αυτών των οπτικών συμπτωμάτων.

*Νεφρική ανεπάρκεια*

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, και σε κάποιες περιπτώσεις με τη διακοπή της πρεγκαμπαλίνης έχει παρουσιαστεί αναστροφή αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας.

*Διακοπή συγχορηγούμενων αντι-επιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων*

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την διακοπή συγχορηγούμενων αντι-επιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων, ώστε, όταν έχει επιτευχθεί ο έλεγχος των σπασμών με την πρεγκαμπαλίνη ως συμπληρωματική θεραπεία, να δίνεται η πρεγκαμπαλίνη ως μονοθεραπεία.

*Στερητικά συμπτώματα*

Μετά από διακοπή βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη, έχουν παρατηρηθεί στερητικά συμπτώματα σε μερικούς ασθενείς. Έχουν αναφερθεί τα παρακάτω: αϋπνία, κεφαλαλγία, ναυτία, άγχος, διάρροια, γριππώδες σύνδρομο, νευρικότητα, κατάθλιψη, άλγος, σπασμός,

υπεριδρωσία και ζάλη, τα οποία υποδηλώνουν σωματική εξάρτηση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για αυτά κατά την έναρξη της θεραπείας.

Σπασμοί, συμπεριλαμβανομένου του status epilepticus και των σπασμών γενικευμένης επιληψίας, μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια χρήσης της πρεγκαμπαλίνης ή σύντομα μετά τη διακοπή της πρεγκαμπαλίνης.

Αναφορικά με τη διακοπή μακροχρόνιας θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης και η βαρύτητα των στερητικών συμπτωμάτων μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες.

*Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*

Μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, έχουν υπάρξει αναφορές συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, σε κάποιους ασθενείς που ελάμβαναν πρεγκαμπαλίνη. Αυτές οι αναφορές παρατηρούνται κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακά σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη για τη νευροπαθητική ένδειξη. Η πρεγκαμπαλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Με τη διακοπή της πρεγκαμπαλίνης μπορεί να αποδράμει αυτή η αντίδραση.

*Θεραπεία του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου λόγω βλάβης του νωτιαίου μυελού*

Στη θεραπεία του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου λόγω βλάβης του νωτιαίου μυελού είχε αυξηθεί

γενικώς η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του

κεντρικού νευρικού συστήματος και ειδικότερα η υπνηλία. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε μία

αθροιστική δράση εξαιτίας των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. φάρμακα κατά

της σπαστικότητας) που χρειάζονται για αυτήν την κατάσταση. Το γεγονός αυτό θα πρέπει να

λαμβάνεται υπόψιν όταν συνταγογραφείται η πρεγκαμπαλίνη σε αυτήν την κατάσταση.

*Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά*

Αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αντιεπιληπτικά φάρμακα για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα εμφάνισης αυξημένου κινδύνου με την πρεγκαμπαλίνη.

Κατά συνέπεια, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και σε αυτούς που τους φροντίζουν) να αναζητούν ιατρική συμβουλή, σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

*Μειωμένη λειτουργία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα*

Υπάρχουν αναφορές περιστατικών, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, σχετιζόμενα με

μειωμένη λειτουργία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (π.χ. εντερική απόφραξη, παραλυτικός ειλεός, δυσκοιλιότητα), μετά από συγχορήγηση της πρεγκαμπαλίνης με φάρμακα που ενδέχεται να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, όπως τα οπιοειδή αναλγητικά. Όταν η πρεγκαμπαλίνη και οπιοειδή χορηγηθούν μαζί, θα πρέπει να λαμβάνονται μέτρα κατά της δυσκοιλιότητας (ιδιαίτερα σε γυναίκες ασθενείς και ηλικιωμένους).

*Ακατάλληλη χρήση, πιθανότητα κατάχρησης ή εξάρτηση*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά ακατάλληλης χρήσης, κατάχρησης και εξάρτησης. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται

για συμπτώματα ακατάλληλης χρήσης, κατάχρησης ή εξάρτησης από την πρεγκαμπαλίνη (έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανάπτυξης ανοχής, αύξησης της δόσης, συμπεριφορές επιδίωξης εύρεσης φαρμάκου).

*Eγκεφαλοπάθεια*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εγκεφαλοπάθειας, κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενες καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν εγκεφαλοπάθεια.

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

Η πρεγκαμπαλίνη, δεν είναι πιθανό να προκαλέσει ή να υποστεί φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις, καθώς απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη στα ούρα, υφίσταται ασήμαντο μεταβολισμό στον άνθρωπο (< 2% της δόσης ανακτήθηκε στα ούρα ως μεταβολίτες), δεν αναστέλλει το μεταβολισμό των φαρμάκων *in vitro* και δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

*In vivo μελέτες και φαρμακοκινητική ανάλυση σε δείγμα πληθυσμού*

Κατά συνέπεια, σε μελέτες *in vivo*, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά αξιοσημείωτες φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της πρεγκαμπαλίνης και της φαινυτοΐνης, της καρβαμαζεπίνης, του βαλπροϊκού οξέος, της λαμοτριγίνης, της γκαμπαπεντίνης, της λοραζεπάμης, της οξυκωδόνης ή της αιθανόλης. Φαρμακοκινητική ανάλυση σε δείγμα πληθυσμού έδειξε ότι τα από του στόματος αντιδιαβητικά, τα διουρητικά, η ινσουλίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η τιαγκαμπίνη και η τοπιραμάτη δεν είχαν κλινικά σημαντική δράση στην κάθαρση της πρεγκαμπαλίνης.

*Από του στόματος αντισυλληπτικά, νοραιθιστερόνη και/ή αιθυνυλοιστραδιόλη*

Η συγχορήγηση της πρεγκαμπαλίνης με τα από του στόματος αντισυλληπτικά νοραιθιστερόνη και/ή αιθυνυλοιστραδιόλη δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική σε σταθεροποιημένη κατάσταση, καμιάς από τις δύο ουσίες.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το κεντρικό νευρικό σύστημα*

Η πρεγκαμπαλίνη πιθανόν να ενισχύσει τη δράση της αιθανόλης και της λοραζεπάμης. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, πολλαπλές από του στόματος δόσεις της πρεγκαμπαλίνης συγχορηγούμενης με οξυκωδόνη, λοραζεπάμη ή αιθανόλη δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην αναπνοή. Στην αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, υπάρχουν αναφορές αναπνευστικής ανεπάρκειας και κώματος σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν πρεγκαμπαλίνη και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα καταστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Η πρεγκαμπαλίνη φαίνεται ότι δρα αθροιστικά επί της δράσης της οξυκωδόνης στην έκπτωση της νοητικής και της συνολικής κινητικής λειτουργίας.

*Αλληλεπιδράσεις και ηλικιωμένοι*

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε ηλικιωμένους εθελοντές. Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες,

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Καθώς ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος, θα πρέπει να λαμβάνονται αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χρήση της πρεγκαμπαλίνης σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Brieka δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο (εάν το όφελος για τη μητέρα υπερκαλύπτει σαφώς τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο).

Θηλασμός

Η πρεγκαμπαλίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.3). Η επίδραση της πρεγκαμπαλίνης στα νεογνά/βρέφη είναι άγνωστη. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της πρεγκαμπαλίνης στη γυναικεία γονιμότητα.

Σε μία κλινική δοκιμή για την αξιολόγηση της επίδρασης της πρεγκαμπαλίνης στην κινητικότητα του σπέρματος, υγιή άρρενα άτομα εκτέθηκαν στην πρεγκαμπαλίνη, σε μία δόση των 600 mg/ημέρα. Μετά από 3 μήνες θεραπείας, δεν υπήρχαν επιδράσεις στην κινητικότητα του σπέρματος.

Μία μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους έχει δείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αναπαραγωγή. Μελέτες γονιμότητας σε αρσενικούς αρουραίους έχουν δείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Brieka μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Brieka 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, να μη χειρίζονται πολύπλοκα μηχανήματα και να μην παίρνουν μέρος σε ενδεχομένως επικίνδυνες δραστηριότητες, μέχρι να γίνει γνωστό εάν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν επηρεάζει την ικανότητά τους να εκτελούν αυτές τις δραστηριότητες.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Στο κλινικό πρόγραμμα της πρεγκαμπαλίνης συμμετείχαν πάνω από 8900 ασθενείς που εξετέθησαν στην πρεγκαμπαλίνη, εκ των οποίων πάνω από 5600 συμμετείχαν σε διπλά-τυφλές μελέτες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ζάλη και υπνηλία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Σε όλες τις ελεγχόμενες μελέτες, τα ποσοστά διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 12% για ασθενείς

που λάμβαναν πρεγκαμπαλίνη και 5% για ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούσαν σε διακοπή της θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάσθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από αυτό του εικονικού φαρμάκου και σε περισσότερους του ενός ασθενείς, περιλαμβάνονται στον πίνακα 2 που ακολουθεί κατά κατηγορία και συχνότητα (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται, μπορεί επίσης να σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο και/ή τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα.

Στη θεραπεία του κεντρικού νευροπαθητικού πόνου εξαιτίας βλάβης του νωτιαίου μυελού είχε αυξηθεί η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών γενικώς, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ΚΝΣ και ειδικότερα η υπνηλία (βλ. παράγραφο 4.4)

Επιπρόσθετες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν από την αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, συμπεριλαμβάνονται με πλάγια γράμματα, στον παρακάτω πίνακα.

**Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες Ενέργειες της Πρεγκαμπαλίνης**

| **Κατηγορία/Οργανικό**  **Σύστημα** | **Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμάκου** |
| --- | --- |
| **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις**  Συχνές | Ρινοφαρυγγίτιδα |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**  Όχι συχνές | Ουδετεροπενία |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος**  Όχι συχνές  Σπάνιες | *Υπερευαισθησία*  *Αγγειοοίδημα, αλλεργική αντίδραση* |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης**  Συχνές  Όχι συχνές | Όρεξη αυξημένη  Ανορεξία, υπογλυκαιμία |
| **Ψυχιατρικές Διαταραχές**  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Ευφορική συναισθηματική διάθεση, σύγχυση, ευερεθιστότητα, αποπροσανατολισμός, αϋπνία, μειωμένη γενετήσια ορμή  Ψευδαίσθηση, κρίση πανικού, ανησυχία, διέγερση, κατάθλιψη, καταθλιπτική διάθεση, εξηρμένη συναισθηματική διάθεση, *επιθετικότητα*, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, αποπροσωποποίηση, δυσκολία ανάκλησης λέξεων, διαταραγμένα όνειρα, αυξημένη γενετήσια ορμή, ανοργασμία, απάθεια  Άρση αναστολής |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος**  Πολύ συχνές  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Ζάλη, υπνηλία, κεφαλαλγία  Αταξία, μη φυσιολογικός συντονισμός, τρόμος, δυσαρθρία, αμνησία, επηρεασμένη μνήμη, διαταραχή στην προσοχή, παραισθησία, υπαισθησία, καταστολή, διαταραχή της ισορροπίας, λήθαργος  Συγκοπή, λήθαργος, μυόκλωνος, *απώλεια συνείδησης*, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα, δυσκινησία, ζάλη θέσης, τρόμος κατά τις εκούσιες κινήσεις, νυσταγμός, νοητική διαταραχή, *επηρεασμένη διανοητική κατάσταση*, διαταραχή λόγου, ελάττωση αντανακλαστικών, υπεραισθησία, αίσθηση καύσου, αγευσία, *αίσθημα κακουχίας*  *Σπασμοί*, παροσμία, υποκινησία, δυσγραφία |
| **Οφθαλμικές διαταραχές**  Συχνές,  Όχι συχνές  Σπάνιες | Όραση θαμπή, διπλωπία  Απώλεια περιφερικής όρασης, οπτική διαταραχή, οίδημα του οφθαλμού, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, οπτική οξύτητα μειωμένη, πόνος του οφθαλμού, ασθενωπία, φωτοψία, ξηροφθαλμία, δακρύρροια αυξημένη, ερεθισμός του οφθαλμού  *Απώλεια όρασης, κερατίτιδα*, όραση κατά την οποία τα αντικείμενα φαίνονται ταλαντευόμενα, αλλοιωμένη οπτική αντίληψη του βάθους, μυδρίαση, στραβισμός, λάμπον βλέμμα |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**  Συχνές  Όχι συχνές | Ίλιγγος  Υπερακοΐα |
| **Καρδιακές διαταραχές**  Όχι συχνές  Σπάνιες | Ταχυκαρδία, κολποκοιλιακός αποκλεισμός πρώτου βαθμού, φλεβοκομβική βραδυκαρδία, *συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια*  *Παράταση διαστήματος QT*, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, φλεβοκομβική αρρυθμία |
| **Αγγειακές διαταραχές**  Όχι συχνές | Υπόταση, υπέρταση, εξάψεις, έξαψη, περιφερική ψυχρότητα |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**  Όχι συχνές  Σπάνιες | Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινίτιδα, ρογχαλητό, ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου  *Πνευμονικό οίδημα*, συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Έμετος, *ναυτία*, δυσκοιλιότητα, *διάρροια*, μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, ξηροστομία  Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, υπερέκκριση σιέλου, υπαισθησία στόματος  Ασκίτης, παγκρεατίτιδα, *οίδημα γλώσσας*, δυσφαγία |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**  Όχι συχνές  Σπάνιες  Πολύ σπάνιες | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα\*  Ίκτερος  Ηπατική ανεπάρκεια, ηπατίτιδα |
| **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού**  Όχι συχνές  Σπάνιες | Εξάνθημα βλατιδώδες, κνίδωση υπεριδρωσία, *κνησμός*  *Σύνδρομο Stevens Johnson*, κρύος ιδρώτας |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Μυϊκή κράμπα, αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνος σε άκρο, αυχενικός σπασμός  Διόγκωση άρθρωσης, μυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις, αυχεναλγία, μυϊκή δυσκαμψία    Ραβδομυόλυση |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**  Όχι συχνές  Σπάνιες | Ακράτεια ούρων, δυσουρία    Νεφρική ανεπάρκεια, ολιγουρία, *κατακράτηση ούρων* |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού**  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Στυτική δυσλειτουργία  Σεξουαλική δυσλειτουργία, καθυστέρηση εκσπερμάτισης, δυσμηνόρροια, μαστοδυνία  Αμηνόρροια, έκκριση μαστού, αύξηση του μεγέθους του μαστού, *γυναικομαστία* |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**  Συχνές  Όχι συχνές | Οίδημα περιφερικό, οίδημα, βάδισμα μη φυσιολογικό, πτώση, αίσθηση μέθης, αίσθηση μη φυσιολογική, κόπωση  Γενικευμένο οίδημα, *οίδημα προσώπου*, αίσθημα σύσφιγξης του θώρακα, άλγος, πυρεξία, δίψα, ρίγη, εξασθένιση |
| **Παρακλινικές εξετάσεις**  Συχνές  Όχι συχνές  Σπάνιες | Σωματικό βάρος αυξημένο  Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη, γλυκόζη αίματος αυξημένη, αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, κάλιο αίματος μειωμένο, σωματικό βάρος μειωμένο  Αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος |

\* Aμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (ALT) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (AST).

Μετά από διακοπή βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη, έχουν παρατηρηθεί στερητικά συμπτώματα σε μερικούς ασθενείς. Έχουν αναφερθεί τα παρακάτω: αϋπνία, κεφαλαλγία, ναυτία, άγχος, διάρροια, σύνδρομο γρίππης, σπασμοί, νευρικότητα, κατάθλιψη, άλγος,

υπεριδρωσία και ζάλη, τα οποία υποδηλώνουν σωματική εξάρτηση. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για αυτά κατά την έναρξη της θεραπείας.

Αναφορικά με τη διακοπή μακροχρόνιας θεραπείας με πρεγκαμπαλίνη, τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης και η σοβαρότητα των στερητικών συμπτωμάτων μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενες.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το προφίλ ασφάλειας της πρεγκαμπαλίνης που παρατηρήθηκε σε τρεις παιδιατρικές μελέτες ασθενείς με εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση (μελέτη

αποτελεσματικότητας και ασφάλειας διάρκειας 12 εβδομάδων σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις

εστιακής έναρξης, n=295, μελέτη φαρμακοκινητικής και μελέτη ανεκτικότητας, n=65 και 1 έτους, ανοικτής επισήμανσης, μετά τη μελέτη ασφάλειας, n=54) ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στις μελέτες ενηλίκων ασθενών με επιληψία. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που

παρατηρήθηκαν στη μελέτη 12 εβδομάδων με τη θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη ήταν υπνηλία, πυρεξία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, όρεξη αυξημένη, σωματικό βάρος αυξημένο και ρινοφαρυγγίτιδα (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ.: + 30 213 2040380/337

Φαξ: + 30 210 6549585,

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Στην αποκτηθείσα εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είχαν παρατηρηθεί με την υπερδοσολογία της πρεγκαμπαλίνης, συμπεριελάμβαναν υπνηλία, συγχυτική κατάσταση, διέγερση και ανησυχία.

Αναφέρθηκαν επίσης επιληπτικές κρίσεις.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν αναφερθεί περιστατικά κώματος.

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με πρεγκαμπαλίνη πρέπει να περιλαμβάνει τα γενικά υποστηρικτικά μέτρα και ίσως αιμοδιύλιση, εάν είναι απαραίτητη (βλ. παράγραφο 4.2 Πίνακας 1).

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-επιληπτικά, άλλα αντι-επιληπτικά, κωδικός ATC: N03AΧ16

Η δραστική ουσία πρεγκαμπαλίνη είναι ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος [(S)-3-(αμινομέθυλ)-

5-μεθυλεξανοϊκό οξύ].

Μηχανισμός δράσης

Η πρεγκαμπαλίνη συνδέεται σε μια επικουρική υποομάδα (α2-δ πρωτεΐνη) των ενεργοποιουμένων από διαφορά δυναμικού διαύλων ασβεστίου στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Νευροπαθητικός πόνος*

Αποτελεσματικότητα έχει δειχθεί σε δοκιμές για διαβητική νευροπάθεια, μεθερπητική νευραλγία και

βλάβη του νωτιαίου μυελού. Η αποτελεσματικότητα δεν έχει διερευνηθεί σε άλλες μορφές

νευροπαθητικού πόνου.

Η πρεγκαμπαλίνη έχει μελετηθεί σε 10 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, διάρκειας έως 13 εβδομάδων

με δοσολογία δύο φορές την ημέρα (BID) και διάρκειας έως 8 εβδομάδων με δοσολογία τρεις φορές

την ημέρα (TID). Γενικά, τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τα δοσολογικά σχήματα

BID και TID, ήταν παρόμοια.

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας έως 12 εβδομάδων για τον περιφερικό και τον κεντρικό νευροπαθητικό

πόνο, μείωση του πόνου παρατηρήθηκε από την 1η εβδομάδα και διατηρήθηκε κατά την διάρκεια της

θεραπείας.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές στον περιφερικό νευροπαθητικό πόνο, 35% των ασθενών που τους

χορηγήθηκε πρεγκαμπαλίνη και 18% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, είχαν 50%

βελτίωση στην βαθμολογία πόνου. Για τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν υπνηλία, αυτή η

βελτίωση παρατηρήθηκε στο 33% των ασθενών που τους χορηγήθηκε πρεγκαμπαλίνη και 18% των

ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Για τους ασθενείς που παρουσίασαν υπνηλία, τα

ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 48% για την πρεγκαμπαλίνη και 16% για το εικονικό φάρμακο.

Σε ελεγχόμενη κλινική δοκιμή στον κεντρικό νευροπαθητικό πόνο, το 22% των ασθενών στους

οποίους χορηγήθηκε πρεγκαμπαλίνη και το 7% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο,

είχαν 50% βελτίωση στην βαθμολογία πόνου.

*Επιληψία*

*Συμπληρωματική θεραπεία*

Η πρεγκαμπαλίνη έχει μελετηθεί σε 3 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές διάρκειας 12 εβδομάδων, με δοσολογία BID ή TID. Γενικά, τα προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τα δοσολογικά σχήματα BID και TID, ήταν παρόμοια.

Από την 1η Εβδομάδα παρατηρήθηκε μία μείωση στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της πρεγκαμπαλίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για την επιληψία σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 12 ετών και εφήβους, δεν έχουν τεκμηριωθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής και ανεκτικότητας, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 16 ετών (n=65) με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ήταν παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες. Τα αποτελέσματα μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης διάρκειας 12 εβδομάδων σε 295 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 έως 16 ετών, η οποία πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πρεγκαμπαλίνης ως συμπληρωματικής θεραπείας για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης και μιας μελέτης ασφάλειας ανοικτής επισήμανσης 1 έτους, στην οποία συμμετείχαν 54 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 μηνών έως 16 ετών με επιληψία, υποδεικνύουν ότι η πυρεξία και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος παρατηρήθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες πιο συχνά σε σύγκριση με τις μελέτες ενηλίκων ασθενών με επιληψία (βλ. παραγράφoυς 4.2, 4.8 και 5.2).

Στη διάρκειας 12 εβδομάδων ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι παιδιατρικοί ασθενείς κατανεμήθηκαν στη λήψη πρεγκαμπαλίνης 2,5 mg/kg/ημέρα (μέγιστο, 150 mg/ημέρα), πρεγκαμπαλίνης 10 mg/kg/ημέρα (μέγιστο, 600 mg/ημέρα) ή εικονικού φαρμάκου. Το ποσοστό των ασθενών με τουλάχιστον 50% μείωση στις επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης όπως συγκρίθηκε με την έναρξη ήταν 40,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη 10 mg/kg/ημέρα (p=0,0068 έναντι του εικονικού φαρμάκου), 29,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη 2,5 mg/kg/ημέρα (p=0.02600 έναντι του εικονικού φαρμάκου) και 22,6% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

*Μονοθεραπεία (νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς)*

Η πρεγκαμπαλίνη έχει μελετηθεί σε 1 ελεγχόμενη κλινική μελέτη διάρκειας 56 εβδομάδων με δοσολογία BID. Η πρεγκαμπαλίνη δεν επέδειξε μη-κατωτερότητα έναντι της λαμοτριγίνης σύμφωνα με το τελικό σημείο της απουσίας σπασμών στους 6 μήνες. Η πρεγκαμπαλίνη και η λαμοτριγίνη παρουσίασαν παρόμοια ασφάλεια και καλή ανοχή.

*Διαταραχή Γενικευμένου Άγχους*

Η πρεγκαμπαλίνη έχει μελετηθεί σε 6 ελεγχόμενες δοκιμές διάρκειας 4-6 εβδομάδων, σε μία μελέτη ηλικιωμένων διάρκειας 8 εβδομάδων και σε μία μακροχρόνια μελέτη πρόληψης των υποτροπών, με μια διπλά-τυφλή φάση πρόληψης των υποτροπών διάρκειας 6 μηνών.

Η ανακούφιση από τα συμπτώματα της ΔΓΑ, όπως αντανακλάται στην Κλίμακα Εκτίμησης Άγχους του Hamilton (HAM-A), παρατηρήθηκε μέχρι την 1η Εβδομάδα.

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (διάρκειας 4-8 εβδομάδων), το 52% των ασθενών που ελάμβαναν πρεγκαμπαλίνη και το 38% των ασθενών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο παρουσίασαν βελτίωση κατά τουλάχιστον 50% στη συνολική βαθμολογία της HAM-A του τελικού σημείου, σε σχέση με αυτήν της έναρξης.

Σε ελεγχόμενες δοκιμές, μία μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη ανέφεραν θάμβος όρασης, από ότι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο, το οποίο απέδραμε στην πλειοψηφία των περιστατικών, με τη συνέχιση της χορήγησης. Οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένου ελέγχου οπτικής οξύτητας, μεθοδικού ελέγχου οπτικού πεδίου και βυθοσκοπικού ελέγχου με μυδρίαση) διεξήχθηκε σε άνω των 3600 ασθενών, στα πλαίσια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών. Σε αυτούς τους ασθενείς η οπτική οξύτητα μειώθηκε στο

6,5% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη και στο 4,8% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Μεταβολές στο οπτικό πεδίο εντοπίστηκαν στο 12,4% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη και στο 11,7% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Βυθοσκοπικές μεταβολές παρατηρήθηκαν στο 1,7% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με πρεγκαμπαλίνη και στο 2,1% των ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με εικονικό φάρμακο.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της πρεγκαμπαλίνης σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι παρόμοια σε υγιείς εθελοντές, σε επιληπτικούς ασθενείς, που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα και σε ασθενείς με χρόνιο πόνο .

Απορρόφηση

Η πρεγκαμπαλίνη, χορηγούμενη επί κενού στομάχου, απορροφάται ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να επιτυγχάνονται εντός 1 ώρας μετά από τη χορήγηση εφάπαξ ή πολλαπλών δόσεων. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης πρεγκαμπαλίνης υπολογίζεται ότι είναι ≥ 90% και είναι ανεξάρτητη της δόσης. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, η σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 24 έως 48 ωρών. Ο ρυθμός απορρόφησης της πρεγκαμπαλίνης μειώνεται όταν χορηγείται με τροφή, προκαλώντας μείωση της Cmax κατά 25-30% περίπου και επιβράδυνση του tmax σε περίπου 2,5 ώρες. Εντούτοις, η χορήγηση της πρεγκαμπαλίνης με τροφή δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στο βαθμό απορρόφησης της πρεγκαμπαλίνης.

Κατανομή

Σε προκλινικές μελέτες, εδείχθη ότι η πρεγκαμπαλίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μύες, επίμυες και πιθήκους. Εδείχθη επίσης, ότι η πρεγκαμπαλίνη διαπερνά τον πλακούντα των επιμύων και ανευρίσκεται στο γάλα θηλαζόντων επιμύων. Στους ανθρώπους, ο φαινόμενος όγκος κατανομής της πρεγκαμπαλίνης μετά τη χορήγηση από του στόματος είναι περίπου 0,56 l/kg. Η πρεγκαμπαλίνη δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η πρεγκαμπαλίνη υφίσταται ασήμαντο μεταβολισμό στον άνθρωπο. Μετά από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης πρεγκαμπαλίνης, περίπου το 98% της ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα ούρα ήταν αμετάβλητη πρεγκαμπαλίνη. Το Ν-μεθυλιωμένο παράγωγο της πρεγκαμπαλίνης, του κύριου μεταβολίτη της πρεγκαμπαλίνης που εντοπίσθηκε στα ούρα, αντιστοιχούσε στο 0,9% της δόσης. Σε προκλινικές μελέτες, δεν υπήρχαν ενδείξεις ρακεμοποίησης του S-εναντιομερούς της πρεγκαμπαλίνης σε R-εναντιομερές.

Αποβολή

Η πρεγκαμπαλίνη αποβάλλεται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως με απέκκριση από τους νεφρούς, ως αμετάβλητο φάρμακο.

Ο μέσος χρόνος ημιζωής της αποβολής της πρεγκαμπαλίνης είναι 6,3 ώρες. Η κάθαρση από το πλάσμα και η νεφρική κάθαρση της πρεγκαμπαλίνης είναι ευθέως ανάλογες της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2 Νεφρική δυσλειτουργία).

Είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή σε ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.2 Πίνακα 1).

Γραμμικότητα /μη-γραμμικότητα:

Η φαρμακοκινητική της πρεγκαμπαλίνης είναι γραμμική για το εύρος της συνιστώμενης ημερήσιας δοσολογίας. Η μεταξύ ατόμων φαρμακοκινητική μεταβλητότητα για την πρεγκαμπαλίνη είναι χαμηλή ( 20%). Η φαρμακοκινητική των πολλαπλών δόσεων μπορεί να προβλεφθεί από τα στοιχεία των άπαξ δόσεων. Επομένως, δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση των συγκεντρώσεων της πρεγκαμπαλίνης στο πλάσμα, επί τακτικής βάσεως.

Φύλο

Οι κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι το φύλο δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της πρεγκαμπαλίνης στο πλάσμα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η κάθαρση της πρεγκαμπαλίνης είναι ευθέως ανάλογη της κάθαρσης κρεατινίνης. Επιπλέον, η πρεγκαμπαλίνη απομακρύνεται αποτελεσματικά από το πλάσμα, με αιμοδιύλιση (μετά από συνεδρία αιμοδιύλισης 4 ωρών, οι συγκεντρώσεις της πρεγκαμπαλίνης στο πλάσμα μειώνονται κατά περίπου

50%). Καθώς η νεφρική απέκκριση είναι η κύρια οδός απέκκρισης, η μείωση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και συμπληρωματική δόση μετά από αιμοδιύλιση, είναι απαραίτητη (βλ. παράγραφο 4.2 Πίνακα 1).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς η πρεγκαμπαλίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά και απεκκρίνεται κυρίως ως αμετάβλητο φάρμακο στα ούρα, η ηπατική δυσλειτουργία, δεν αναμένεται να μεταβάλει σημαντικά τα επίπεδα της πρεγκαμπαλίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της πρεγκαμπαλίνης αξιολογήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληψία (ηλικιακές ομάδες: 1 έως 23 μηνών, 2 έως 6 ετών, 7 έως 11 ετών και 12 έως 16 ετών) σε επίπεδα δοσολογίας 2,5, 5, 10 και 15 mg/kg/ημέρα, σε μία μελέτη φαρμακοκινητικής και ανεκτικότητας.

Μετά την από του στόματος χορήγηση της πρεγκαμπαλίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς σε κατάσταση νηστείας, ο χρόνος που χρειάστηκε για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα ήταν, γενικά, παρόμοιος σε ολόκληρη την ηλικιακή ομάδα και επιτεύχθηκε 0,5 ώρες έως 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης.

Οι παράμετροι Cmax και AUC της πρεγκαμπαλίνης αυξήθηκαν γραμμικά σε σχέση με την αύξηση της δόσης σε κάθε ηλικιακή ομάδα. Η AUC ήταν χαμηλότερη κατά 30% σε παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος κάτω από 30 kg, λόγω αυξημένης κάθαρσης προσαρμοσμένης στο σωματικό βάρος κατά 43% για αυτούς τους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς με βάρος ≥30 kg.

Ο τελικός χρόνος ημιζωής της πρεγκαμπαλίνης ήταν κατά μέσο όρο περίπου 3 ως 4 ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας έως 6 ετών, και 4 έως 6 ώρες στους ασθενείς ηλικίας 7 ετών και άνω.

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού έδειξε ότι η κάθαρση της κρεατινίνης ήταν σημαντική συμμεταβλητή της κάθαρσης της από του στόματος πρεγκαμπαλίνης, ότι το σωματικό βάρος ήταν

σημαντική συμμεταβλητή του φαινόμενου όγκου κατανομής της από του στόματος πρεγκαμπαλίνης και ότι αυτές οι σχέσεις ήταν παρόμοιες στους παιδιατρικούς και τους ενήλικες ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική της πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 μηνών δεν έχει μελετηθεί

(βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.1).

Ηλικιωμένοι

Η κάθαρση της πρεγκαμπαλίνης τείνει να μειώνεται καθώς αυξάνεται η ηλικία. Η μείωση αυτή στην κάθαρση του από του στόματος χορηγούμενης πρεγκαμπαλίνης είναι σύμφωνη με τη μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης που σχετίζεται με την αύξηση της ηλικίας. Πιθανόν να χρειασθεί μείωση της δοσολογίας της πρεγκαμπαλίνης σε ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.2 Πίνακα 1).

Θηλάζουσες μητέρες

Η φαρμακοκινητική 150 mg πρεγκαμπαλίνης χορηγούμενης κάθε 12 ώρες (ημερήσια δόση 300 mg) αξιολογήθηκε σε 10 θηλάζουσες γυναίκες μετά από 12 εβδομάδες λοχείας τουλάχιστον. Η γαλουχία επηρέασε ελάχιστα έως καθόλου τη φαρμακοκινητική της πρεγκαμπαλίνης. Η πρεγκαμπαλίνη απεκρίθηκε στο μητρικό γάλα με μέσες συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης που αντιστοιχούν περίπου στο 76% εκείνων του μητρικού πλάσματος. Η εκτιμώμενη δόση στο βρέφος από το μητρικό γάλα (εκτιμώντας την μέση κατανάλωση γάλακτος 150 ml/kg/ημέρα) για τις γυναίκες που λάμβαναν 300 mg/ημέρα ή τη μέγιστη δόση των 600 mg/ημέρα θα ήταν 0,31 ή

0,62 mg/kg/ημέρα, αντιστοίχως. Αυτές οι εκτιμώμενες δόσεις είναι περίπου το 7% της συνολικής ημερήσιας μητρικής δόσης σε βάση mg/kg.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε συνήθεις φαρμακολογικές μελέτες ασφαλείας σε ζώα, η πρεγκαμπαλίνη ήταν καλώς ανεκτή σε ανάλογες δόσεις, με αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δοσολογίας, σε επίμυες και πιθήκους παρατηρήθηκαν αντιδράσεις του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένης της υποκινητικότητας, υπερκινητικότητας και αταξίας. Αυξημένη συχνότητα ατροφίας του αμφιβληστροειδούς, που συχνά παρατηρείται σε ηλικιωμένους επίμυες με αλβινισμό, παρατηρήθηκε μετά από μακροχρόνια έκθεση σε πρεγκαμπαλίνη ≥ 5 φορές από τη μέση έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση.

Η πρεγκαμπαλίνη δεν είναι τερατογόνος σε μύες, επίμυες ή κονίκλους. Η πρεγκαμπαλίνη προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε επίμυες και κονίκλους μόνον μετά από έκθεση επαρκώς μεγαλύτερη από την έκθεση του ανθρώπου. Σε μελέτες προγεννητικής/μεταγεννητικής τοξικότητας, η πρεγκαμπαλίνη προκάλεσε τοξικότητα στην ανάπτυξη των απογόνων σε επίμυες μετά από έκθεση > 2 φορές από τη μέγιστη συνιστώμενη έκθεση του ανθρώπου.

Ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα, σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν μόνο σε εκθέσεις αρκετά υψηλότερες της θεραπευτικής έκθεσης. Ανεπιθύμητες επιδράσεις στα αρσενικά όργανα αναπαραγωγής και στις παραμέτρους του σπέρματος ήταν αναστρέψιμες και εμφανίσθηκαν μόνο σε εκθέσεις αρκετά υψηλότερες της θεραπευτικής έκθεσης ή σχετίστηκαν με αυθόρμητες διαδικασίες εκφύλισης στα αρσενικά όργανα αναπαραγωγής του αρουραίου. Συνεπώς, οι επιδράσεις θεωρείται ότι έχουν μικρή ή καθόλου κλινική σημασία.

Η πρεγκαμπαλίνη δεν έχει γονιδιοτοξική δράση, βάσει των αποτελεσμάτων μιας σειράς δοκιμών *in vitro* και *in vivo*.

Διετείς μελέτες καρκινογένεσης με πρεγκαμπαλίνη, διεξήχθησαν σε επίμυες και μύες. Δεν παρατηρήθηκαν όγκοι σε επίμυες, στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις έως 24 φορές μεγαλύτερες από την μέση έκθεση του ανθρώπου στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση των 600 mg/ημέρα. Στους μύες, δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης όγκων, σε δόσεις παρόμοιες με την μέση έκθεση του ανθρώπου, αλλά παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αιμαγγειοσαρκωμάτων σε υψηλότερες δόσεις. Ο μη-γονιδιοτοξικός μηχανισμός σχηματισμού όγκων, οφειλόμενων στην

πρεγκαμπαλίνη, στους μύες, περιλαμβάνει μεταβολές στα αιμοπετάλια και συσχετιζόμενο πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτές οι μεταβολές στα αιμοπετάλια δεν παρατηρήθηκαν στους επίμυες ή στους ανθρώπους, όπως φαίνεται από βραχυπρόθεσμα και περιορισμένα μακροπρόθεσμα κλινικά δεδομένα. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποδεικνύουν σχετικό κίνδυνο στους ανθρώπους.

Σε ανήλικους επίμυες οι μορφές τοξικότητας δεν διαφέρουν ποιοτικά από αυτές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους επίμυες. Ωστόσο, οι ανήλικοι επίμυες είναι πιο ευαίσθητοι. Σε θεραπευτικές εκθέσεις, εμφανίστηκαν κλινικά σημεία από το ΚΝΣ, όπως υπερκινητικότητα και τριγμός οδόντων και κάποιες αλλαγές στην ανάπτυξη (παροδική καταστολή της αύξησης του σωματικού βάρους). Παρατηρήθηκαν επιδράσεις στον κύκλο οίστρου, σε θεραπευτικές εκθέσεις πενταπλάσιες από τις συνήθεις του ανθρώπου. Μειωμένη αντίδραση σε αιφνίδια ακουστικά ερεθίσματα παρατηρήθηκε σε ανήλικους επίμυες 1-2 εβδομάδες μετά από έκθεση > 2 φορές από τη θεραπευτική έκθεση του ανθρώπου. Εννέα εβδομάδες μετά από έκθεση αυτή η αντίδραση δεν παρατηρείτο πλέον.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο κάψουλας

Μαννιτόλη

Επεξεργασμένο άμυλο (προζελατινοποιημένο άμυλο και άμυλο αραβοσίτου)

Τάλκης

Κέλυφος κάψουλας

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

*Εφαρμόζονται μόνο για 75 mg, 100 mg, 200 mg, 225 mg και 300 mg*

Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

Υδροξείδιο του καλίου

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 ° C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

*25 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*50 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*75 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*100 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*150 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 30, 56, 60 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*200 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*225 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 21, 30, 56, 60, 84, 90 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

*300 mg*

Κυψέλες (blisters) από PVC/αλουμίνιο, που περιέχουν 14, 56, 60 ή 100 σκληρά καψάκια.

HDPE φιάλη με καπάκι LDPE ή PP βιδωτό πώμα που περιέχει 100 καψάκια, σκληρά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για την απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76‑78

220 Hafnarfjörður

Ισλανδία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

25 mg: 49150/15-06-2016

50 mg: 49151/15-06-2016

75 mg: 49152/15-06-2016

100 mg: 49153/15-06-2016

150 mg: 49154/15-06-2016

200 mg: 49155/15-06-2016

225 mg: 49156/15-06-2016

300 mg: 49157/15-06-2016

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Ιουνίου 2016

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**