

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

FYLEPSIA 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 22,96 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

FYLEPSIA 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 45,92 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

FYLEPSIA 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 68,88 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

FYLEPSIA 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 91,84 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

FYLEPSIA 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 114,79 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

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

FYLEPSIA 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 137,76 mg λακτόζης (ως μονοϋδρικής).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

FYLEPSIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πορτοκαλί, αμφίκυρτα, στρογγυλά, περίπου Ø5,3 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “2” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

FYLEPSIA 4 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινα, αμφίκυρτα, στρογγυλά, περίπου Ø7,1 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “4” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

FYLEPSIA 6 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, αμφίκυρτα, στρογγυλά, περίπου Ø8,1 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “6” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

FYLEPSIA 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μωβ, αμφίκυρτα, στρογγυλά, περίπου Ø9,1 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “8” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

FYLEPSIA 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πράσινα, αμφίκυρτα, στρογγυλά, περίπου Ø10,1 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “10” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

FYLEPSIA 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπλε, αμφίκυρτα, οβάλ, περίπου 15,1x7,6 mm, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χαραγμένα με “12” στη μία πλευρά και σκέτα στην άλλη πλευρά

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το FYLEPSIA (περαμπανέλη) ενδείκνυται για τη συμπληρωματική θεραπεία των

- επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης (POS) με ή χωρίς δευτερογενώς γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις σε ασθενείς ηλικίας από 4 ετών και άνω.

- πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών (PGTC) επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς ηλικίας από 7 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (IGE).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Η περαμπανέλη πρέπει να λαμβάνεται από του στόματος άπαξ 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), με βάρος:		
		≥ 30kg	20 – < 30 kg	< 20kg
Συνιστώμενη δόση έναρξης	2 mg/ημέρα	2 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία μεσοδιαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 6 mg/ημέρα	2 – 4 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα	12 mg/ημέρα	8 mg/ημέρα	6 mg/ημέρα

Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις των 2 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις 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 διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα

φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (από 4 έως 11 ετών) με βάρος ≥ 30 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις των 2 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) με βάρος 20 kg και < 30 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 6 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις του 1 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (ηλικίας από 4 έως 11 ετών) με βάρος < 20 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα έως 4 mg/ημέρα. Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 4 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις του 0,5 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Επιληπτικές Κρίσεις

Η περαμπανέλη σε δόση έως και 8 mg/ημέρα έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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), με βάρος:		
		≥ 30 kg	20 – < 30 kg	< 20 kg
Συνιστώμενη δόση έναρξης	2 mg/ημέρα	2 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα	1 mg/ημέρα

Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)
Συνιστώμενη δόση συντήρησης	Έως και 8 mg/ημέρα	4 – 8 mg/ημέρα	4 – 6 mg/ημέρα	2 – 4 mg/ημέρα
Τιτλοποίηση (σταδιακά βήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	2 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	1 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)	0,5 mg/ημέρα (όχι συχνότερα από εβδομαδιαία διαστήματα)
Συνιστώμενη μέγιστη δόση	12 mg/ημέρα	12 mg/ημέρα	8 mg/ημέρα	6 mg/ημέρα

Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας ≥ 12 ετών

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις των 2 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης έως και 8 mg/ημέρα. Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως και 12 mg/ημέρα, η οποία μπορεί να είναι αποτελεσματική σε μερικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4). Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (από 7 έως 11 ετών) με βάρος ≥ 30 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση των 2 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις των 2 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 8 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 8 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα έως 12 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) με βάρος 20 kg και < 30 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 4 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 6 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις 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 διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα της 1 εβδομάδας.

Παιδιά (ηλικίας από 7 έως 11 ετών) με βάρος < 20 kg

Η θεραπεία με περαμπανέλη πρέπει να αρχίζει με μια δόση του 1 mg/ημέρα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί με βάση την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα με προσαυξήσεις του 1 mg (είτε εβδομαδιαίως είτε κάθε 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του χρόνου ημιζωής που περιγράφονται παρακάτω) σε μια δόση συντήρησης των 2 mg/ημέρα έως 4 mg/ημέρα.

Ανάλογα με την ατομική κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα σε δόση των 4 mg/ημέρα, η δόση μπορεί να αυξηθεί με προσαυξήσεις του 0,5 mg/ημέρα έως 6 mg/ημέρα. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που δεν βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα των 2 εβδομάδων. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που βραχύνουν το χρόνο ημιζωής της περαμπανέλης (βλ. παράγραφο 4.5), πρέπει να τιτλοποιούνται όχι συχνότερα από διαστήματα 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 εφάπαξ δόσης: Καθώς η περαμπανέλη έχει μεγάλο χρόνο ημιζωής, ο ασθενής πρέπει να περιμένει και να πάρει την επόμενη δόση του σύμφωνα με το πρόγραμμα.

Εάν έχουν παραλειφθεί περισσότερες από 1 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 AEDs που επάγουν το μεταβολισμό της περαμπανέλης (βλέπε παράγραφο 4.5)), πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας από το τελευταίο επίπεδο δόσης.

Εάν ένας ασθενής έχει διακόψει την περαμπανέλη για μια συνεχή περίοδο μεγαλύτερης των 5 χρόνων ημιζωής, συνιστάται ότι πρέπει να ακολουθούνται οι αρχικές συστάσεις δοσολογίας που αναφέρονται παραπάνω.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Οι κλινικές μελέτες της περαμπανέλης σε επιληψία δεν περιλάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να προσδιοριστεί εάν αποκρίνονται 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 απεκάλυψε διαφορές που σχετίζονται με την ηλικία στο προφίλ ασφάλειας. Σε συνδυασμό με την έλλειψη διαφοράς που σχετίζεται με την ηλικία στην έκθεση σε περαμπανέλη, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους. Η περαμπανέλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους λαμβάνοντας υπόψη το ενδεχόμενο αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή (βλέπε 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 ανεκτικότητα. Για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, η δοσολογία μπορεί να

ξεκινήσει με 2 mg. Οι ασθενείς πρέπει να τιτλοποιηθούν προς τα άνω χρησιμοποιώντας δόσεις των 2 mg όχι ταχύτερα από κάθε 2 εβδομάδες βάσει της ανεκτικότητας και της αποτελεσματικότητας.

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 FYLEPSIA προορίζεται για από του στόματος χρήση. Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται ως εφάπαξ από του στόματος δόση την ώρα της κατάκλισης. Μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή (βλέπε 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 θεραπεία 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 αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα 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) θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ)

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΔΑΕ), συμπεριλαμβανομένων φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) και συνδρόμου Stevens - Johnson (SJS), οι οποίες μπορούν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή ή θανάσιμες, έχουν αναφερθεί (συχνότητα μη γνωστή, βλέπε παράγραφο 4.8) σε σχέση με τη θεραπεία με περαμπανέλη.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις.

Τα συμπτώματα του συνδρόμου DRESS περιλαμβάνουν συνήθως, αν και όχι αποκλειστικά, πυρετό, εξάνθημα που σχετίζεται με συμμετοχή και άλλου συστήματος οργάνων, λεμφαδενοπάθεια, μη φυσιολογικές τιμές σε εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και ηωσινοφιλία. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρώιμες εκδηλώσεις υπερευαισθησίας, όπως ο πυρετός ή η λεμφαδενοπάθεια, ενδέχεται να υφίστανται ακόμη και χωρίς εμφανές εξάνθημα.

Τα συμπτώματα του SJS περιλαμβάνουν συνήθως, αν και όχι αποκλειστικά, 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 μεμβρανών.

Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αυτές τις αντιδράσεις, η περαμπανέλη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και να εξεταστεί εναλλακτική θεραπεία (ανάλογα με την 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 επιληπτικές κρίσεις

Οι αφαιρετικές και οι μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις είναι δύο συχνοί τύποι γενικευμένων επιληπτικών κρίσεων που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με IGE. Άλλα AEDs είναι γνωστό ότι επάγουν ή επιδεινώνουν αυτούς τους τύπους επιληπτικών κρίσεων. Οι ασθενείς με μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις και αφαιρετικές επιληπτικές κρίσεις θα πρέπει να παρακολουθούνται ενώ λαμβάνουν περαμπανέλη.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

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

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε δόσεις των 12 mg/ημέρα, η περαμπανέλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Σε αυτή την περίπτωση, συνιστώνται επιπρόσθετες μη ορμονικές μορφές αντισύλληψης κατά τη χρήση της περαμπανέλης (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.6).

Πτώσεις

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

Επιθετικότητα

Επιθετική και εχθρική συμπεριφορά έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με περαμπανέλη. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με περαμπανέλη σε κλινικές δοκιμές, επιθετικότητα, θυμός και ευερεθιστότητα αναφέρθηκαν πιο συχνά σε υψηλότερες δόσεις. Τα περισσότερα από τα αναφερθέντα συμβάντα 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 μελέτες με περαμπανέλη). Αυτοκτονικός ιδεασμός έχει αναφερθεί σε ασθενείς. Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει να συμβουλευονται 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 διακοπεί αμέσως εάν τα συμπτώματα είναι σοβαρά.

Πιθανότητα κατάχρησης

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

Ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP 3A

Τα ποσοστά απόκρισης μετά την προσθήκη της περαμπανέλης σε σταθερές δόσεις ήταν μικρότερα όταν οι ασθενείς λάμβαναν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν τα ένζυμα CYP3A (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, οξυκαρβαζεπίνη) σε σύγκριση με τα ποσοστά απόκρισης σε ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα. Η απόκριση των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται όταν κάνουν μετάβαση από ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν επάγουν ένζυμα σε φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν ένζυμα και αντιστρόφως. Ανάλογα με την κλινική απόκριση του ασθενούς και την ανεκτικότητα, η δόση μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί 2 mg τη φορά (βλέπε παράγραφο 4.2).

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

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεκτικότητα και κλινική απόκριση όταν προστίθενται ή αφαιρούνται επαγωγείς ή αναστολείς του κυτοχρώματος P450, καθώς τα επίπεδα της περαμπανέλης στο πλάσμα μπορούν να μειωθούν ή να αυξηθούν. Η δόση της περαμπανέλης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί αναλόγως.

Ηπατοτοξικότητα

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

Έκδοχα

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το FYLEPSIA περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η περαμπανέλη δεν θεωρείται ένας ισχυρός επαγωγέας ή αναστολέας του κυτοχρώματος P450 ή των UGT ενζύμων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Σε υγιείς γυναίκες που λάμβαναν 12 mg (αλλά όχι 4 ή 8 mg/ημέρα) για 21 ημέρες ταυτόχρονα με ένα συνδυασμένο από του στόματος αντισυλληπτικό, η περαμπανέλη έδειξε ότι μειώνει την έκθεση σε λεβονοργεστρέλη (οι μέσες τιμές της C_{max} και της AUC μειώθηκαν κάθε μία κατά 40%). Η AUC της αιθινυλοιστραδιόλης δεν επηρεάστηκε από την περαμπανέλη 12 mg ενώ η C_{max} μειώθηκε κατά 18%. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξεταστεί η πιθανότητα μειωμένης αποτελεσματικότητας των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα για τις γυναίκες που χρειάζονται περαμπανέλη 12 mg/ημέρα και πρέπει να

χρησιμοποιηθεί μια επιπρόσθετη αξιόπιστη μέθοδος (ενδομήτρια συσκευή (IUD), προφυλακτικό) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ της περαμπανέλης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμακευτικών προϊόντων

Πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της περαμπανέλης και άλλων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες. Μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού τριών συγκεντρωτικών μελετών Φάσης 3 σε εφήβους και ενήλικες ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης αξιολόγησε την επίδραση της περαμπανέλης (έως και 12 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική άλλων AEDs. Σε μια άλλη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από είκοσι μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα, με περαμπανέλη 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 επιληπτικές κρίσεις, με περαμπανέλη έως και 16 mg άπαξ ημερησίως, αξιολογήθηκε η επίδραση των ταυτόχρονων AEDs στην κάθαρση της περαμπανέλης. Η επίδραση αυτών των αλληλεπιδράσεων στη μέση συγκέντρωση σε σταθεροποιημένη κατάσταση συνοψίζεται στον ακόλουθο πίνακα.

Συγχορηγούμενο AED	Επίδραση AED στη συγκέντρωση της περαμπανέλης	Επίδραση της περαμπανέλης στη συγκέντρωση του 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
Οξυκαρβαζεπίνη	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
Ζονισαμίδη	Καμία επίδραση	Καμία επίδραση

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

Με βάση τα αποτελέσματα από την φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις, η ολική κάθαρση της περαμπανέλης αυξήθηκε όταν συγχορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη (3 φορές), και φαινυτοΐνη ή οξυκαρβαζεπίνη (2 φορές), τα οποία είναι γνωστοί επαγωγείς ενζύμων μεταβολισμού (βλέπε 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 ζονισαμίδη, η κλοβαζάμη, η λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ δεν επηρέασαν με κλινικά σχετικό τρόπο την κάθαρση της περαμπανέλης.

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης, η περαμπανέλη 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 οξυκαρβαζεπίνης κατά 26%. Η οξυκαρβαζεπίνη μεταβολίζεται ταχέως από το ένζυμο αναγωγάση 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 AEDs.

Επίδραση της περαμπανέλης στα υποστρώματα του CYP3A

Σε υγιή άτομα, η περαμπανέλη (6 mg άπαξ 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 περαμπανέλης.

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 άπαξ 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 ωρών). 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, η περαμπανέλη (4 mg άπαξ ημερησίως για 19 ημέρες) δεν είχε καμία επίδραση στην C_{max} ή την AUC της λεβοντόπα.

Οινόπνευμα

Οι επιδράσεις της περαμπανέλης σε εργασίες που ενέχουν εγρήγορση και επαγρύπνηση, όπως η ικανότητα οδήγησης, ήταν αθροιστικές ή υπεραθροιστικές στις επιδράσεις του ίδιου του οινοπνεύματος, όπως διαπιστώθηκε σε μια μελέτη φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης σε υγιή άτομα. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης, και της κατάθλιψης, όπως αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης 5 σημείων του Προφίλ της Κατάστασης της Διάθεσης (βλέπε παράγραφο 5.1). Αυτές οι επιδράσεις μπορεί επίσης να παρατηρηθούν όταν η περαμπανέλη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού εφήβων ασθενών ηλικίας ≥ 12 ετών και παιδιών ηλικίας 4 έως 11 ετών, δεν υπήρξε καμία αξιοσημείωτη διαφορά σε σύγκριση με τον πληθυσμό των ενηλίκων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης και αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Η περαμπανέλη δεν συνιστάται σε γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Η περαμπανέλη μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν προγεσταγόνα. Συνεπώς, συνιστάται επιπρόσθετη μη ορμονική μορφή αντισύλληψης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κύηση

Υπάρχουν περιορισμένες ποσότητες δεδομένων (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) 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). Η περαμπανέλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης.

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 την περαμπανέλη, 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 ακανόνιστοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στην υψηλότερη 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 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η περαμπανέλη 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 (βλέπε 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 επιληπτικές 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:

Στις ελεγχόμενες Φάσης 3 κλινικές δοκιμές επιληπτικών κρίσεων εστιακής έναρξης, το ποσοστό διακοπής 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 ήταν η ζάλη και η υπνηλία.

Στην ελεγχόμενη Φάσης 3 κλινική δοκιμή πρωτοπαθών γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων, το ποσοστό διακοπής 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 ($\geq 2\%$ 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 σε σχέση με τη θεραπεία με περαμπανέλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες αναγνωρίστηκαν με βάση την ανασκόπηση της συνολικής βάσης δεδομένων ασφάλειας κλινικών μελετών της περαμπανέλης, παρατίθενται ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και συχνότητα. Η ακόλουθη σύμβαση 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, 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	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Υπνηλία	Αταξία Δυσαρθρία Διαταραχή της ισορροπίας Ευερεθιστικότητα		

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 βάρδισης Κόπωση		
Παρακλινικές εξετάσεις		Αυξημένο σωματικό βάρος		
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Πτώση		

* Βλέπε 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 επιληπτικές 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.

Βάσει της βάσης δεδομένων των κλινικών δοκιμών 180 παιδιατρικών ασθενών που εκτέθηκαν σε περαμπανέλη από μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης μελέτη, 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 υποδηλώνουν 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 με το πρόγραμμα νευροψυχολογικής αξιολόγησης Aldenkamp-Baker (ABNAS)], της συμπεριφοράς [όπως αξιολογήθηκε με τη λίστα ελέγχου παιδικής συμπεριφοράς (CBCL)], και της επιδεξιότητας [όπως αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία 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. Επιτρέπεται η 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

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας,
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: +357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Υπήρξαν περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία σκόπιμης και τυχαίας υπερδοσολογίας σε παιδιατρικούς ασθενείς με δόσεις περαμπανέλης έως και 36 mg και σε ενήλικες 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 συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Λόγω 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 πρόκληση διούρησης, 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 πρώτης κατηγορίας 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 εμπλέκεται 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 επαγόμενων από το AMPA.

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητας) ανάλυση πραγματοποιήθηκε βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από τις 3 δοκιμές αποτελεσματικότητας για επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. Επιπλέον, μια φαρμακοκινητική-φαρμακοδυναμική (αποτελεσματικότητας) ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε μία δοκιμή αποτελεσματικότητας για πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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 οινοπνεύματος. Ο έλεγχος της ψυχοκινητικής απόδοσης επέστρεψε στα αρχικά επίπεδα εντός 2 εβδομάδων από τη διακοπή της δοσολογίας περαμπανέλης.

Γνωστική λειτουργία

Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της περαμπανέλης στην εγρήγορση, και τη μνήμη χρησιμοποιώντας μια πρότυπη σειρά 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 έφηβους 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 (βλέπε 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 (βλέπε παράγραφο 5.1 Παιδιατρικός πληθυσμός).

Εγρήγορση και διάθεση

Τα επίπεδα εγρήγορσης (διέγερσης) μειώθηκαν κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε υγιή άτομα που έλαβαν δόσεις περαμπανέλης από 4 έως 12 mg/ημέρα. Η διάθεση χειροτέρευσε μόνο μετά δοσολογία των 12 mg/ημέρα. Οι μεταβολές στη διάθεση ήταν μικρές και αντανακλούσαν μια γενική μείωση της εγρήγορσης. Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων περαμπανέλης των 12 mg/ημέρα ενίσχυσε επίσης τις επιδράσεις του οινοπνεύματος στην επαγρύπνηση και την εγρήγορση, και αύξησε τα επίπεδα του θυμού, της σύγχυσης και της κατάθλιψης, όπως αξιολογούνται χρησιμοποιώντας την κλίμακα αξιολόγησης 5 σημείων του Προφίλ 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 έφηβους ασθενείς. Οι ασθενείς είχαν επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση και δεν ελέγχθηκαν επαρκώς με ένα έως τρία ταυτόχρονα 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 δοκιμές, οι ασθενείς είχαν μέση διάρκεια επιληψίας περίπου 21,06 χρόνια. Μεταξύ 85,3% και 89,1% των ασθενών λάμβαναν δύο έως τρία ταυτόχρονα 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 δοκιμές, 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 δοκιμές, η θεραπεία ξεκίνησε με 2 mg/ημέρα και αυξήθηκε με εβδομαδιαίες προσαυξήσεις των 2 mg/ημέρα στη δόση στόχο. Οι ασθενείς που εμφάνισαν μη ανεκτά ανεπιθύμητα συμβάντα μπορούσαν να παραμείνουν στην ίδια δόση ή να τους μειώσουν τη δόση τους στην προηγούμενη ανεκτή δόση. Και στις τρεις δοκιμές, τη Φάση Τιτλοποίησης ακολούθησε η Φάση Συντήρησης που διήρκεσε 13 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια της οποίας οι ασθενείς έπρεπε να παραμείνουν σε μια σταθερή δόση περαμπανέλης.

Τα συγκεντρωτικά 50% ποσοστά ανταποκριθέντων ήταν 19% με εικονικό φάρμακο, 29% με 4 mg, 35% με 8 mg και 35% με 12 mg. Μια στατιστικά σημαντική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων των 28 ημερών (Αρχική Φάση έως Φάση 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 άπαξ ημερησίως 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 μια άπαξ ημερησίως 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 ήδη από τη δεύτερη εβδομάδα δοσολογίας όταν οι ασθενείς έφτασαν σε ημερήσια δόση των 4 mg.

1,7 έως 5,8% των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες απαλλάχθηκαν πλήρως από τις επιληπτικές 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

Ενεήντα επτά τοις εκατό των ασθενών που ολοκλήρωσαν τις τυχαιοποιημένες δοκιμές σε ασθενείς με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης εισήχθησαν στην ανοιχτής επισήμανσης επέκταση μελέτης (n = 1186). Οι ασθενείς από την τυχαιοποιημένη δοκιμή άλλαξαν σε περαμπανέλη επί 16 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης (≥ 1 έτος). Η μέση κατά μέσο όρο ημερήσια δόση ήταν 10,05 mg.

Πρωτοπαθείς Γενικευμένες Τονικοκλονικές Επιληπτικές Κρίσεις

Η περαμπανέλη ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία που εμφανίζουν πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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 επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου διάρκειας 8 εβδομάδων, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε περαμπανέλη είτε εικονικό φάρμακο. Ο πληθυσμός περιλάμβανε 164 ασθενείς (περαμπανέλη N = 82, εικονικό φάρμακο N = 82). Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν επί τέσσερις εβδομάδες έως δόση στόχο των 8 mg ανά ημέρα ή την υψηλότερη 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 ανά ημέρα.

Το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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 επιληπτικών 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 3 μηνών, 30,9% (25/81) των ασθενών που λάμβαναν περαμπανέλη στις κλινικές μελέτες, απαλλάχθηκαν πλήρως από τις PGTC επιληπτικές 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 επιληπτικές κρίσεις δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα.

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

Στη Μελέτη 332, σε ασθενείς με PGTC επιληπτικές κρίσεις που είχαν επίσης ταυτόχρονες μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις, η πλήρης απαλλαγή από τις επιληπτικές 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 επιληπτικές 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 επιληπτικές 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

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 περαμπανέλη επί 6 εβδομάδες ακολουθούμενη από μια μακροχρόνια περίοδο συντήρησης (≥ 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 PGTC επιληπτικών 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 αρχική συχνότητα επιληπτικών κρίσεων τους πριν από την περαμπανέλη). Αυτά τα δεδομένα ήταν σύμφωνα με εκείνα για την ποσοστιαία μεταβολή στη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων και έδειξαν ότι το 50% ποσοστό ανταποκριθέντων με PGTC επιληπτικές κρίσεις ήταν γενικά σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια του χρόνου από περίπου την εβδομάδα 26 μέχρι το τέλος του έτους 2. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν όλες οι επιληπτικές κρίσεις και η απουσία έναντι των μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων αξιολογήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Μετάβαση 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 φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει περαμπανέλη 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 19 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με μια φάση επέκτασης ανοιχτής επισήμανσης (Μελέτη 235) πραγματοποιήθηκε για την αξιολόγηση των βραχυπρόθεσμων επιδράσεων της περαμπανέλης στη γνωστική λειτουργία (εύρος δόσης στόχου 8 έως 12 mg άπαξ ημερησίως) ως συμπληρωματική θεραπεία σε 133 (περαμπανέλη n = 85, εικονικό φάρμακο n = 48) έφηβους ασθενείς, ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με ανεπαρκώς ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης. 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 LS (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).

Μια ανοιχτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη μελέτη (Μελέτη 311) πραγματοποιήθηκε 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 επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης ή πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις.

Οι ασθενείς τιτλοποιήθηκαν επί 11 εβδομάδες σε μια δόση στόχο 8 mg/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση (που δεν υπερβαίνει τα 12 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που δεν λάμβαναν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικά φάρμακα που επάγουν το CYP3A (καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη και φαινυτοΐνη) ή 12 mg/ημέρα ή τη μέγιστη ανεκτή δόση (που δεν υπερβαίνει τα 16 mg/ημέρα) για τους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα αντιεπιληπτικό φάρμακο που επάγει το 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 επιπλέον 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 50% ή μεγαλύτερο ποσοστό ανταποκριθέντων, 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 50% ποσοστού ανταποκριθέντων (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 επιληπτικές κρίσεις. Οι επιδράσεις της θεραπείας στη διάμεση μείωση της συχνότητας επιληπτικών κρίσεων (Εβδομάδες 40-52: n = 41 ασθενείς, -73,8%), του 50% ποσοστού

ανταποκριθέντων (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 επιληπτικές κρίσεις (n = 22 ασθενείς, με 19 ασθενείς ηλικίας 7-<12 ετών και 3 ασθενείς ηλικίας 4-<7 ετών), η διάμεση μεταβολή στη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων ανά 28 ημέρες, το 50% ή μεγαλύτερο ποσοστό ανταποκριθέντων, 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 50% ποσοστού ανταποκριθέντων (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 εξετάζονται με προσοχή, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν σε ένα υποσύνολο ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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 50% ποσοστού ανταποκριθέντων (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 εξετάζονται με προσοχή, καθώς ο αριθμός ασθενών είναι πολύ μικρός.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της περαμπανέλης έχει 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 επιληπτικές κρίσεις, ενήλικες με τη νόσο του Parkinson, ενήλικες με διαβητική νευροπάθεια, ενήλικες με πολλαπλή σκλήρυνση, και ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Απορρόφηση

Η περαμπανέλη απορροφάται εύκολα μετά την από του στόματος χορήγηση χωρίς ενδείξεις έντονου μεταβολισμού πρώτης δόσου. Η συγχορήγηση δισκίων περαμπανέλης με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά δεν είχε επίδραση στη μέγιστη έκθεση στο πλάσμα (C_{max}) ή τη συνολική έκθεση (AUC_{0-inf}) της περαμπανέλης. Ο t_{max} καθυστέρησε κατά περίπου 1 ώρα σε σύγκριση με εκείνον υπό συνθήκες νηστείας.

Κατανομή

Δεδομένα 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 εκροής P-γλυκοπρωτεΐνη και Πρωτεΐνη Αντοχής στον Καρκίνο του Μαστού (BCRP).

Βιομετασχηματισμός

Η περαμπανέλη μεταβολίζεται εκτενώς μέσω πρωτογενούς οξείδωσης και διαδοχικής γλυκουρονίδωσης. 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 μικροσωμάτια.

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 είτε σε ηλικιωμένους, 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 φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού συγκεντρωτικών δεδομένων από 19 μελέτες Φάσης 1, 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 φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε συγκεντρωτικά δεδομένα από είκοσι μελέτες Φάσης 1 σε υγιή άτομα που λάμβαναν περαμπανέλη μεταξύ 0,2 και 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 μεταξύ 2 και 16 mg/ημέρα και δύο μελέτες Φάσης 3 σε ασθενείς με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις που λάμβαναν περαμπανέλη μεταξύ 2 και 14 mg/ημέρα, διαπιστώθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης και των συγκεντρώσεων της περαμπανέλης στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού ασθενών με επιληπτικές κρίσεις εστιακής έναρξης (ηλικιακό εύρος 12 έως 74 ετών) και ασθενών με πρωτοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές 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 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε συγκεντρωτικά δεδομένα από παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών, έφηβους ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών, και ενήλικες, η κάθαρση της περαμπανέλης αυξήθηκε με μια αύξηση του σωματικού βάρους. Συνεπώς, είναι απαραίτητη προσαρμογή δόσης σε παιδιά ηλικίας από 4 έως 11 ετών με σωματικό βάρος < 30 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

In vitro αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων

Αναστολή ενζύμου που μεταβολίζει το φάρμακο

Σε ανθρώπινα ηπατικά μικροσωμάτια, η περαμπανέλη (30 $\mu\text{mol/l}$) παρουσίασε μια ασθενή ανασταλτική επίδραση στο CYP2C8 και το UGT1A9 μεταξύ των κυριότερων 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 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) μεταξύ των κυριότερων 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 επίπεδα κλινικής έκθεσης και με ενδεχόμενη συνάφεια με την κλινική χρήση ήταν τα εξής:

Στη μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, παρατεταμένοι και ακανόνιστοι οιστρικοί κύκλοι παρατηρήθηκαν στη μέγιστη ανεκτή δόση (30 mg/kg) σε θήλεις. Ωστόσο, αυτές οι μεταβολές δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεν υπήρξαν επιδράσεις 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 ήταν αυξημένος 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 μεταφορά στον 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 είχε ως αποτέλεσμα φαρμακολογικώς βασισμένα κλινικά σημεία του ΚΝΣ και μειωμένο τελικό σωματικό βάρος. Δεν υπήρξαν μεταβολές άμεσα οφειλόμενες στην περαμπανέλη στην κλινική παθολογία ή ιστοπαθολογία.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας

Λακτόζη μονοϋδρική
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, χαμηλής υποκατάστασης
Ποβιδόνη K-29/32
Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

FYLEPSIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη 3cp
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)

FYLEPSIA 4 mg, 6mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη 3cp
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

FYLEPSIA 8 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη 3cp
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

FYLEPSIA 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη 3cp
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Σιδήρου οξειδίο, κίτρινο (E172)
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

FYLEPSIA 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υπρομελλόζη 3cp
Τιτανίου διοξειδίο (E171)
Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Ινδικοκαρμίνιο (E132)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

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

Διαφανείς κυψέλες PVC/PVDC//Αλουμινίου ή λευκές κυψέλες PVC/PCTFE//Αλουμινίου

FYLEPSIA 2 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες των 7, 28 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

FYLEPSIA 4 mg, 6 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες των 7, 28, 84 και 98 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων

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

ELPEN ΑΕ Φαρμακευτική Βιομηχανία
Λεωφ. Μαραθώνος 95, 19009, Πικέρμι Αττικής, Ελλάδα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ