



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **10718**

BUENOS AIRES, **10 DIC. 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011643-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PYXIS / PERAMPANEL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERAMPANEL 2 mg – 4 mg – 6 mg – 8 mg – 10 mg – 12 mg, aprobada por Certificado N° 57.691.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92

LA

LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº - **10718**

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 336 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

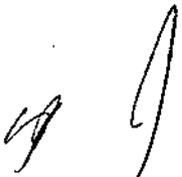
Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 87 a 152 e información para el paciente de fojas 154 a 180, desglosando de fojas 87 a 108 y 154 a 162, para la Especialidad Medicinal denominada PYXIS / PERAMPANEL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, PERAMPANEL 2 mg – 4 mg – 6 mg – 8 mg – 10 mg – 12 mg, propiedad de la firma GADOR S.A.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado Nº 57.691 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

 LV



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº - **10718**

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011643-15-1

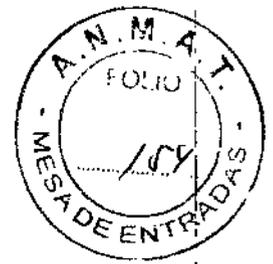
DISPOSICIÓN Nº - **10718**

Jfs

DR. LEONARDO VERNA
SUBADMINISTRADOR NACIONAL
DECRETO N° 1368/2015
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

-10718



1

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

PYXIS®
PERAMPANEL 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg
Comprimidos Recubiertos

10 DIC. 2015

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 2 mg** contiene:

Perampanel 2 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido amarillo 10, Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 4 mg** contiene:

Perampanel 4 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 6 mg** contiene:

Perampanel 6 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 8 mg** contiene:

Perampanel 8 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30, Hierro óxido negro c.s.

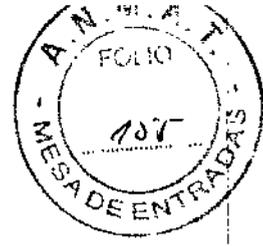
Cada comprimido recubierto de **Pyxis 10 mg** contiene:

Perampanel 10 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido amarillo 10, Laca azul FD&C N° 2 (EQ100) c.s.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osorio
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



- 10718

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 12 mg** contiene:

Perampanel	12 mg
Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust. , Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco, Laca azul FD&C N° 2 (EQ100)	c.s.

Su médico le ha prescrito PYXIS®. Antes de empezar a tomar este medicamento, lea la siguiente información detenidamente. La misma tiene el propósito de guiarlo con respecto al uso seguro de este medicamento. Esta información no reemplaza las indicaciones de su médico. Si usted posee alguna pregunta sobre PYXIS®, consulte a su médico.

Qué es PYXIS®?

PYXIS® contiene un principio activo llamado perampanel; que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antiepilépticos. Estos medicamentos se utilizan para tratar la Epilepsia; cuando el paciente presenta ataques epilépticos repetidos (convulsiones). El médico le ha recetado PYXIS® para reducir el número de ataques que usted pueda presentar. PYXIS® se usa junto a otros antiepilépticos para tratar algún tipo de epilepsia en pacientes a partir de los 12 años. Estos tipos de epilepsia pueden afectar a una parte del cerebro (crisis parcial), que pueden estar seguidas o no de un ataque que afecta a todo el cerebro (crisis generalizadas secundarias) También se utiliza para tratar los ataques epilépticos que afectan a todo el cerebro desde el inicio (crisis generalizada primaria).

ANTES DE USAR PYXIS®

Antes de comenzar a tomar PYXIS®, coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo si usted:


GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
 DR. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340

- 10718



- Padece trastornos hepáticos.
- Padece trastornos renales.
- Presenta antecedentes de alcoholismo o de dependencia a las drogas.
- Está tomando, recientemente tomó o posiblemente tome otros medicamentos. Esto comprende fármacos obtenidos sin prescripción médica o medicinas herbales. Tomar PYXIS[®] junto con algunos otros fármacos puede causar efectos secundarios o afectar su función. No comience o interrumpa la toma de otros medicamentos sin antes consultar al médico. Otros medicamentos antiepilépticos, tales como carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína utilizados para tratar los ataques epilépticos pueden afectar a PYXIS[®]. Felbamato (un fármaco utilizado para tratar la epilepsia) puede también afectar a PYXIS[®]. Algunos otros fármacos tales como rifampicina (medicación utilizada para tratar infecciones bacterianas), Hierba de San Juan (medicación utilizada para tratar la ansiedad leve) y ketoconazol (medicación utilizada para tratar infecciones producidas por hongos), pueden afectar a PYXIS[®]. Informe al médico si está tomando o recientemente tomó alguna de estas medicaciones debido a que puede necesitar un ajuste de la dosis.
- Está tomando anticonceptivos orales (también llamados "anticonceptivos hormonales"). Al administrar PYXIS[®] con algunos anticonceptivos hormonales como levonorgestrel, PYXIS[®] puede reducir la eficacia del mismo. Cuando se administra PYXIS[®] deben utilizarse otros métodos de anticoncepción más seguros y eficaces (como preservativos o espirales). Después de interrumpir el tratamiento, se debe continuar con este método durante un mes. Consulte con el médico acerca del tratamiento anticonceptivo adecuado para usted.
- Consume alcohol.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

A



- Está embarazada o en período de lactancia (dar el pecho a su bebé), cree que puede embarazarse o planea tener un bebé. No se sabe si los componentes de PYXIS[®] pasan a la leche materna. El médico hará una evaluación de riesgo beneficio para el lactante al tomar PYXIS[®] en período de lactancia. No interrumpa el tratamiento sin antes consultar al médico.
- Presenta intolerancia a algún azúcar.

Quiénes no deben tomar PYXIS[®]

No tome PYXIS[®]:

- Si es alérgico a perampanel o a alguno de los demás componentes del fármaco.
- No se recomienda el uso de PYXIS[®] en pacientes con trastornos hepáticos o renales severos.
- No se recomienda el uso de PYXIS[®] en niños menores de 12 años, debido a que no se conoce la seguridad y eficacia en este grupo etario.
- No se recomienda la administración de PYXIS[®] durante el embarazo.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO

Tome siempre este medicamento respetando las indicaciones del médico. En caso de no estar seguro consulte con el médico.

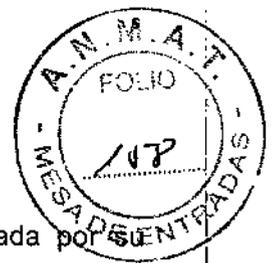
En general la dosis inicial de PYXIS[®] es de 2 mg una vez al día antes de acostarse. En determinados casos, cuando está tomando algún antiepiléptico específico, el médico puede indicarle comenzar con 4 mg.

- El médico puede aumentar esta dosis con incrementos de 2 mg hasta una dosis de mantenimiento entre 4 y 12 mg por día, según la respuesta del paciente.
- Si usted presenta trastornos hepáticos leves o moderados, cada incremento de la dosis se debe realizar con un intervalo mínimo de 2 semanas, y la dosis máxima


 GADOP S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOP S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
 CO-DIRECTOR TECNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340

10718



va a ser menor a la anteriormente indicada. La misma será ajustada por el médico.

- No tome una dosis mayor a la recomendada por el médico. Puede llevar unas pocas semanas hallar la dosis exacta de PYXIS[®] adecuada para usted.
- Trague el comprimido entero con un vaso de agua.
- Puede tomar PYXIS[®] independientemente de las comidas.
- No masticar, triturar o partir el comprimido. Para asegurarse de tomar la dosis completa, los comprimidos deben tragarse enteros sin masticarlos o triturarlos.
- Si ha tomado una dosis mayor a la debida, contacte inmediatamente al médico. Si esto ocurriese, puede experimentar confusión, agitación y conducta agresiva.
- Si olvida tomar un comprimido, espere a la dosis siguiente y siga como de costumbre. No duplique la dosis para recuperar la dosis perdida. En caso de haber perdido menos de 7 días de tratamiento con PYXIS[®], continúe tomando su comprimido diario, según la recomendación original del médico. En caso de haber perdido más de 7 días de tratamiento con PYXIS[®], consulte inmediatamente con el médico.
- Tome PYXIS[®] durante el tiempo que el médico le ha recomendado. No interrumpa el tratamiento a menos que el médico le aconseje lo contrario. A efectos de evitar una regresión o el agravamiento de los ataques (convulsiones), el médico puede reducir gradualmente la dosis.
- Si tiene más dudas sobre el uso de esta medicación, consulte con el médico.

EFFECTOS INDESEABLES

Al igual que las demás medicaciones, esta medicación puede causar efectos secundarios o indeseables, aunque esta condición no afecta a todos los pacientes.


 SADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 SADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Un pequeño número de pacientes tratados con antiepilépticos han tenido pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si en algún momento usted ha tenido estos pensamientos, contacte inmediatamente al médico.

Los efectos más comunes (que pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) son:

- Mareos.
- Somnolencia.

Los efectos comunes (que pueden afectar a más de 1 de cada 100 pacientes) son:

- Propensión a las caídas, especialmente en pacientes de edad avanzada, siendo esto probable consecuencia de la enfermedad.
- Dificultad al caminar u otros problemas de equilibrio (ataxia, trastornos de la marcha, desórdenes del equilibrio).
- Sentimiento de agresividad, enojo, irritabilidad, ansiedad o confusión.
- Aumento o disminución del apetito, aumento de peso.
- Lentitud al hablar (disartria).
- Visión borrosa o doble (diplopía).
- Sensación de girar (vértigo).
- Sentirse mal (náuseas).
- Dolor de espalda.
- Sentirse muy cansado (fatiga).
- Sensación de caída.

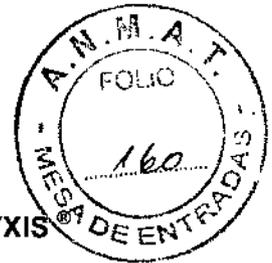
Si sufre efectos secundarios o indeseables, consulte con su médico. Esto incluye algunos posibles efectos secundarios no enumerados en este prospecto.

RECORDATORIO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BÍOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA PYXIS®

- Un pequeño número de personas tratadas con antiepilépticos tuvieron pensamientos de hacerse daño o suicidarse. Si usted ha experimentado estos pensamientos, contacte de inmediato al médico.
- PYXIS® puede producir mareos o somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento.-
- PYXIS® puede conllevar a una posible propensión a las caídas, especialmente en pacientes de edad avanzada, siendo esto probable consecuencia de la enfermedad
- PYXIS® puede provocar episodios de agresividad.
- Al administrar PYXIS® con algunos anticonceptivos hormonales como levonorgestrel, PYXIS® puede reducir la eficacia del mismo. Durante la administración de PYXIS® debe utilizarse un método anticonceptivo confiable (como preservativos o espirales) con el fin de evitar el embarazo. Después de interrumpir el tratamiento, debe continuar con este método durante un mes. Consulte con el médico acerca del tratamiento anticonceptivo adecuado para usted.
- Tenga precaución al consumir alcohol junto con fármacos que tratan la epilepsia incluyendo PYXIS®. Beber alcohol mientras se administra PYXIS® puede disminuir el estado de alerta y afectar la habilidad para conducir, usar herramientas u operar maquinarias. Beber alcohol mientras se administra PYXIS® puede empeorar los episodios de enfado, confusión o tristeza.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni opere maquinarias hasta no saber cómo PYXIS® afecta su capacidad para realizar estas tareas. Consulte con el médico acerca de cómo influye la epilepsia


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



sobre su capacidad para conducir u operar maquinarias. PYXIS® puede producir mareos o somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento. Si esto ocurre, no conduzca, ni use herramientas u opere maquinarias. Beber alcohol mientras toma PYXIS® puede empeorar estos efectos.

Intolerancia a la lactosa

PYXIS® contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si el médico le ha advertido que usted presenta intolerancia a algún azúcar, consulte con el médico antes de tomar esta medicación

Lactancia

No se sabe si los componentes de PYXIS® pasan a la leche materna. El médico hará una evaluación de riesgo beneficio para el lactante al tomar PYXIS® en período de lactancia.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MODO DE CONSERVACIÓN

- Mantenga fuera de la vista y el alcance de los niños.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento especificada en el estuche y el blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.
- Conservar en su envase original a temperatura entre 15°C y 30°C.
- No arroje los medicamentos en las aguas residuales o en los desechos domésticos. Estas medidas contribuirán a la protección del medio ambiente.

PRESENTACIONES


 GADÓR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADÓR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Envases conteniendo 7, 14,15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso hospitalario

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Telefono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.691

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
DR. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.689 - L. 2340



ORIGINAL



1

PROYECTO DE PROSPECTO PROPUESTO

10718

PYXIS®
PERAMPANEL 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 2 mg** contiene:

Perampanel 2 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido amarillo 10, Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 4 mg** contiene:

Perampanel 4 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 6 mg** contiene:

Perampanel 6 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30 c.s.

Cada comprimido recubierto de **Pyxis 8 mg** contiene:

Perampanel 8 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido rojo 30, Hierro óxido negro c.s.

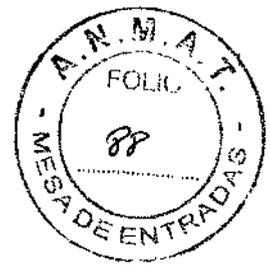
Cada comprimido recubierto de **Pyxis 10 mg** contiene:

Perampanel 10 mg

Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust.,
Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco,
Hierro óxido amarillo 10, Laca azul FD&C N° 2 (EQ100) c.s.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Cada comprimido recubierto de **Pyxis 12 mg** contiene:

Perampanel	12 mg
Excipientes: Povidona, Lactosa monohidrato, Hidroxipropilcelulosa baja sust., Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio, Opadry YS 1 7003 blanco, Laca azul FD&C N° 2 (EQ100)	c.s.

ACCION TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. (código ATC: N03AX22)

INDICACIONES

Crisis de Inicio Parcial

Perampanel está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores.

Crisis Tónico-clónicas Generalizadas Primarias

Perampanel está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Perampanel es un antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas post-sinápticas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central e interviene en diversos trastornos neurológicos causados por una sobreexcitación neuronal. Se cree que la activación de los receptores de AMPA por el glutamato media en la mayor parte de la transmisión sináptica excitatoria rápida en el cerebro. En estudios *in vitro*, perampanel no compitió con AMPA por la unión a los receptores de AMPA, sino que la unión de perampanel fue desplazada por los antagonistas no competitivos de los receptores de AMPA, lo que indica que perampanel es un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA. También, perampanel


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



inhibió el aumento de calcio intracelular inducido por AMPA (aunque no el inducido por NMDA). *In vivo*, perampanel prolongó de forma significativa la latencia de las crisis en un modelo de crisis inducidas por AMPA.

El mecanismo exacto por el que perampanel ejerce sus efectos antiepilépticos en los seres humanos todavía no está totalmente elucidado.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de perampanel es similar en sujetos sanos y pacientes con crisis de inicio parcial. La vida media es de 105 hs, y al estado estacionario se llega aproximadamente en 2-3 semanas. La AUC de perampanel se incrementa proporcional a la dosis después de la administración de dosis simples (0,2-12 mg) y múltiples (1-12 mg/día).

Absorción:

Perampanel se absorbe fácilmente tras la administración oral sin indicios de un metabolismo de primer paso marcado. El T_{max} medio es de 0,5-2,5 horas en condiciones de ayuno. Los alimentos no afectan al grado de absorción, aunque enlentecen la velocidad de absorción. Cuando se administra con alimentos, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) disminuyen (28-40%) y el T_{max} se retrasa en 2-3 horas en comparación con la administración en ayunas.

Distribución:

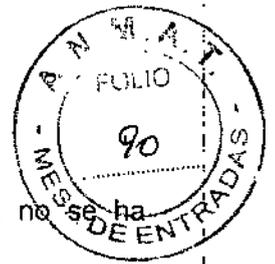
Los datos de los estudios *in vitro* indican que aproximadamente el 95% de perampanel se une a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y alfa 1-glicoproteína ácida.

Metabolismo:

Perampanel se metaboliza de forma extensa mediante oxidación primaria y glucuronidación posterior. El metabolismo oxidativo primario está mediado por CYP3A4 y/o CYP3A5 en base a los resultados de los estudios *in vitro* utilizando enzimas CYP


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
DR. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



humanas recombinantes y microsomas hepáticos humanos. Sin embargo, no se ha elucidado por completo el metabolismo y no se pueden excluir otras vías.

Tras la administración de perampanel radiomarcado, perampanel sin cambios representó el 74-80% de la radioactividad total en la circulación sistémica, mientras que solo se observaron cantidades mínimas de los metabolitos de perampanel en el plasma.

Eliminación:

Tras la administración de una dosis de perampanel radiomarcado a 8 sujetos ancianos sanos, el 22% de la radiactividad administrada se recuperó en orina y el 48% en heces. La radiactividad recuperada en la orina y las heces estaba principalmente compuesta de una mezcla de metabolitos oxidativos y conjugados. En un análisis farmacocinético poblacional de los datos agrupados de 19 estudios de fase I, la vida media promedio ($t_{1/2}$) de perampanel fue de 105 horas. El clearance aparente de perampanel en sujetos sanos y pacientes fue aproximadamente de 12 ml/min.

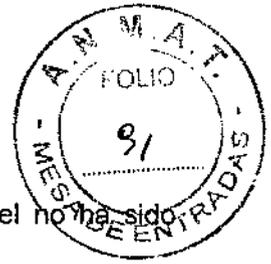
Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

Se evaluó la farmacocinética de perampanel tras una sola dosis de 1 mg en 12 sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B, respectivamente) en comparación con 12 sujetos sanos y emparejados en cuanto a los datos demográficos. La exposición total de perampanel (libre y unido a proteínas), AUC_{0-inf} , fue 50% mayor en los sujetos con insuficiencia hepática leve, y más del doble (2,55 veces) en sujetos con insuficiencia hepática moderada, comparada con sujetos sanos. La AUC_{0-inf} de perampanel libre en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada fue 1,8 veces y 3,3 veces respectivamente, de los controles sanos emparejados. El $t_{1/2}$ fue mayor en los sujetos con insuficiencia leve (306 hs vs 125 hs) y con insuficiencia moderada (295 hs vs


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



139 hs) en comparación con los sujetos sanos emparejados. Perampanel no ha sido estudiada en sujetos con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal:

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética de perampanel en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial que recibieron hasta 12 mg/día de perampanel, se observó que el clearance aparente de perampanel disminuyó un 27% en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 mL/min) comparado con pacientes con función renal normal (clearance de creatinina > 80 mL/min), con un incremento correspondiente de la AUC de 37%. No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con deterioro leve de la función renal. No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal severa, ni en aquellos que se encuentran en hemodiálisis.

Sexo:

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias que recibieron perampanel en los ensayos clínicos controlados con placebo, el clearance de perampanel en las mujeres fue un 18% inferior (0,54 L/h) que en los hombres (0,66 L/h). No es necesario ajuste de dosis basado en el sexo.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores):

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, con edades comprendidas entre los 12 y los 74 años y que recibieron perampanel en los ensayos clínicos controlados con placebo, no se encontró ningún efecto significativo de la edad en el clearance de perampanel.

Población pediátrica:


 GADSOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADSOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y entre 12-17 años que recibieron perampanel, el clearance de perampanel aparente fue ligeramente más alto (0,729 L/hr) que en adultos. Los pacientes mayores de 12 años pueden recibir las mismas dosis que pacientes adultos.

Raza:

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, en la que se incluyeron pacientes caucásicos, negros, japoneses, indios americanos y nativos de Alaska, chinos y pacientes de otros países de Asia, que recibieron perampanel en ensayos clínicos controlados con placebo, no se encontró ningún efecto significativo de la raza en el clearance de perampanel. No es necesario un ajuste de dosis según la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos y adolescentes: La dosis de Perampanel se debe ajustar conforme a la respuesta individual de cada paciente para lograr el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad.

Perampanel se debe tomar por vía oral una vez al día antes de acostarse.

Posología en Crisis de Inicio Parcial

Las dosis de 4 a 12 mg/día han demostrado ser un tratamiento eficaz en las crisis de inicio parcial.

El tratamiento con Perampanel, en pacientes que no reciben antiepilépticos inductores de enzimas, se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día, antes de acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día, con un intervalo semanal como mínimo.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, en ausencia de antiepilépticos inductores de enzimas, aunque algunos pacientes pueden responder a dosis de 4 mg/día. La dosis debe adecuarse conforme a la respuesta clínica y la


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BÍOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

- 10718



tolerabilidad Con la dosis más alta de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día pero puede haber aumento de eventos adversos.

Posología en Crisis Tónico-clónicas Generalizadas Primarias

El tratamiento con Perampanel, en pacientes que no reciben antiepilépticos inductores de enzimas, se debe iniciar con una dosis de 2 mg/día, antes de acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día, con un intervalo semanal como mínimo. La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día, en ausencia de antiepilépticos inductores de enzimas. Los pacientes que toleran bien los 8 mg/día y requieren mayor control de las crisis, pueden beneficiarse con un incremento de la dosis hasta 12 mg/día. La dosis debería ajustarse individualmente basada en la respuesta clínica y tolerabilidad. **Posología en presencia de antiepilépticos inductores de enzimas:**

En presencia de antiepilépticos inductores de enzimas como fenitoína, carbamazepina y oxcarbazepina, se recomienda comenzar con una dosis de 4 mg/día, debido a que estos antiepilépticos pueden disminuir los niveles plasmáticos de perampanel en 50-67%. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día, con un intervalo semanal como mínimo. No ha sido establecida una dosis de mantenimiento. La dosis más alta con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día. La dosis debe ajustarse individualmente acorde a la respuesta clínica y tolerabilidad. Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. La dosis de perampanel podría necesitar ser ajustada.

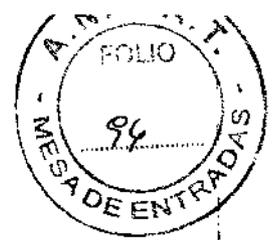
Suspensión del tratamiento u olvido de dosis

Cuando se suspenda el tratamiento con perampanel se debe reducir la dosis de forma gradual.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

3



- 10713

8

Si el paciente olvidó tomar una sola dosis, debido a que perampanel tiene una vida media larga, el paciente debe esperar y tomar la siguiente dosis de la forma programada.

Si olvidó más de una dosis durante un periodo continuo de menos de 5 vida medias (3 semanas en los pacientes que no toman antiepilépticos inductores del metabolismo de perampanel, 1 semana en los pacientes que toman antiepilépticos inductores del metabolismo de perampanel), se debe considerar la posibilidad de recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.

Si un paciente no ha tomado perampanel durante un periodo continuo de más de 5 vida medias, se recomienda seguir las recomendaciones posológicas iniciales anteriormente indicadas.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada (65 años y mayores):

Perampanel se debe utilizar con precaución en las personas de edad avanzada, teniendo en cuenta la posibilidad de interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados.

En pacientes ancianos se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o en pacientes que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. Se puede iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg, y se deberá aumentar la dosis en incrementos de 2 mg a intervalos de 2 semanas como mínimo en función de la tolerabilidad y la eficacia.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BÍOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



La dosis máxima de perampanel en pacientes con insuficiencia hepática leve es de 6 mg/día, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada es de 4 mg/día.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de perampanel en niños menores de 12 años.

Forma de administración

Perampanel se debe tomar como una sola dosis por vía oral al acostarse. Se puede tomar con o sin alimentos. Se debe tragar el comprimido entero con un vaso de agua. No se debe masticar, triturar ni partir.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes descritos en el prospecto.

ADVERTENCIAS

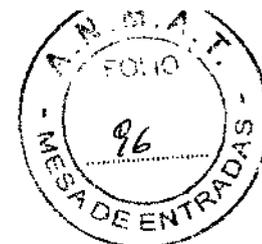
Ideación suicida:

Se han notificado casos de ideación y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de los ensayos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo con perampanel. Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes por si presentan signos de ideación y conductas suicidas, y considerar el tratamiento adecuado. Se debe advertir a


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340

41



- 10718

10

los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que, en el caso de que aparezcan signos de ideación o conductas suicidas, consulten al médico.

Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves:

Se han notificado, en pacientes medicados con perampanel, casos de agresividad y hostilidad asociados a las dosis más altas (8 y 12 mg/día). Generalmente ocurrieron durante las primeras 6 semanas de tratamiento, aunque nuevos eventos se observaron con más de 37 semanas. La mayoría de estos acontecimientos fueron leves o moderados y remitieron de forma espontánea o con un ajuste de la dosis. Sin embargo, en algunos casos, la agresividad y hostilidad notificada fue grave y dio lugar a la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir un ajuste de la dosis y se debe considerar la reducción de la dosis en los casos de persistencia de los síntomas.

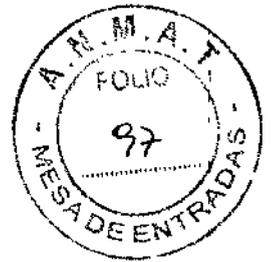
Otros eventos neuropsiquiátricos observados fueron irritabilidad, ira, ansiedad, beligerancia, labilidad afectiva, agitación y agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida. Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin antecedentes psiquiátricos, conducta agresiva previa o uso concomitante de medicaciones para la hostilidad y agresividad. Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas pre-existentes. La asociación de alcohol y perampanel empeora significativamente el humor e incrementa la ira.

Los pacientes, cuidadores y/o familiares deben ser informados que perampanel puede incrementar el riesgo de eventos psiquiátricos. Los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento y por al menos 1 mes después de la última dosis de perampanel, y especialmente cuando están tomando dosis altas, durante el período inicial de ajuste de dosis o al incrementar la misma. La dosis de perampanel debe ser reducida si ocurren los síntomas descriptos. Discontinuar la medicación si persisten síntomas severos o hay empeoramiento de síntomas o conductas psiquiátricas, y referir para evaluación psiquiátrica.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

Yto


Trastornos del sistema nervioso:
90718

Perampanel puede producir mareos, alteraciones de la coordinación (ataxia, alteraciones de la marcha, coordinación anormal, trastorno del equilibrio), somnolencia y fatiga (astenia y letargo). Estos eventos se observan con mayor frecuencia con el aumento de la dosis de 8 a 12 mg/día. Los mareos y alteraciones de la coordinación también pueden ocurrir en la fase de ajuste de la dosis. Los ancianos tienen mayor riesgo de padecer estas reacciones adversas que los adultos jóvenes o pacientes pediátricos. Todos estos eventos pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas, por lo tanto se debe asesorar al paciente sobre este riesgo.

Caídas:

Se han reportado incremento del riesgo de caídas en pacientes medicados con perampanel, especialmente en las personas de edad avanzada; el motivo subyacente no está claro. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer caídas comparado con adultos jóvenes o pacientes pediátricos.

Discontinuación del tratamiento antiepiléptico:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para minimizar la posibilidad de crisis de rebote. Sin embargo, debido a su vida media prolongada y al consiguiente descenso lento de las concentraciones plasmáticas, se puede suspender el tratamiento con perampanel de forma inmediata si es absolutamente necesario.

Abuso y dependencia:

Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y se debe vigilar al paciente por si presenta síntomas de abuso de perampanel. El potencial de perampanel de producir síntomas de abstinencia no ha sido evaluado adecuadamente.

PRECAUCIONES
Intolerancia a la lactosa:


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Perampanel contiene lactosa; por lo tanto, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Monoterapia:

Entre un 2 y un 6,5% de los pacientes tratados con perampanel en los estudios clínicos dejaron de presentar crisis convulsivas durante los últimos 28 días del tratamiento en comparación con el 0% -1,7% de los que recibieron placebo. No hay datos relativos a los efectos de la retirada de los antiepilépticos concomitantes para pasar a la monoterapia con perampanel.

Interacciones farmacológicas

Perampanel no se considera un inductor o inhibidor potente del citocromo P450 o de las enzimas de UGT.

Anticonceptivos orales:

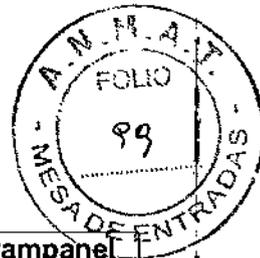
El uso de perampanel a dosis de 12 mg/día (pero no con 4 u 8 mg/día) durante 21 días de forma concomitante con un anticonceptivo oral combinado, demostró que disminuye la exposición de levonorgestrel (los valores medios en la $C_{máx}$ y el AUC disminuyeron en un 40% cada uno). El AUC de etinilestradiol no se vio afectada con la dosis de 12 mg de perampanel mientras que la $C_{máx}$ disminuyó en un 18%. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales que contienen progesterona en las mujeres que necesitan 12 mg/día de perampanel, y se debe utilizar un método fiable adicional (dispositivo intrauterino [DIU], preservativo).

Interacciones entre Perampanel y otros antiepilépticos:

Se evaluaron las posibles interacciones entre perampanel (hasta 12 mg una vez al día) y otros antiepilépticos (AE). El efecto de estas interacciones en la concentración media en estado estacionario se resume en la siguiente tabla.


 GADOK S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOK S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.839 - L. 2340



AE coadministrado	Influencia del AE en la concentración de Perampanel	Influencia de Perampanel en la concentración del AE
Carbamazepina	Reducción del 300%	Reducción <10%
Clobazam	Ninguna influencia	Reducción <10%
Clonazepam	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Lamotrigina	Ninguna influencia	Reducción <10%
Levetiracetam	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Oxcarbazepina	Reducción del 200%	Aumento del 35% ¹
Fenobarbital	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Fenitoína	Reducción del 200%	Ninguna influencia
Topiramato	Reducción del 20%	Ninguna influencia
Ácido valproico	Ninguna influencia	Reducción <10%
Zonisamida	Ninguna influencia	Ninguna influencia

¹No se evaluó el metabolito activo monohidroxicarbazepina.

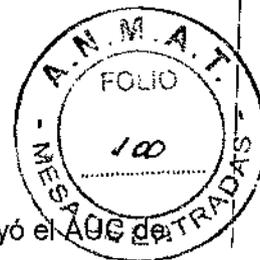
Se ha demostrado que algunos antiepilépticos conocidos como inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) aumentan el clearance de perampanel y consecuentemente reducen las concentraciones plasmáticas de perampanel entre 50-67%, por lo tanto la dosis de inicio de perampanel en estos casos debería ser aumentada (ver posología). Cuando estos antiepilépticos son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. La dosis de perampanel podría necesitar ser ajustada.

Efecto de perampanel en los sustratos de CYP3A:


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
 CO-DIRECTOR TECNICO
 M.N. 11.899 - L. 2343

26



En sujetos sanos, perampanel (6 mg una vez al día durante 20 días) disminuyó el AUC de midazolam en un 13%. No se puede descartar una disminución mayor en la exposición de midazolam (u otros sustratos de CYP3A sensibles) a dosis más altas de perampanel.

Efecto de los inductores del citocromo P450 en la farmacocinética de perampanel:

Se espera que los inductores potentes del citocromo P450, como la rifampicina y la hierba de San Juan, reduzcan las concentraciones de perampanel. El uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A debería ser evitado. Se ha demostrado que felbamato reduce las concentraciones de algunos medicamentos y puede asimismo reducir las concentraciones de perampanel.

Efecto de los inhibidores del citocromo P450 en la farmacocinética de perampanel:

En sujetos sanos, el inhibidor de CYP3A4 ketoconazol (400 mg una vez al día durante 10 días) aumentó el AUC de perampanel en un 20% y prolongó la vida media de perampanel en un 15% (67,8 horas frente a 58,4 horas). No se pueden descartar efectos mayores cuando se combine perampanel con un inhibidor de CYP3A que tenga una vida media mayor que la de ketoconazol o cuando se administre el inhibidor durante un periodo de tratamiento más prolongado. Los inhibidores potentes de otras isoformas del citocromo P450 también podrían potencialmente aumentar las concentraciones de perampanel.

Levodopa:

En sujetos sanos, perampanel (4 mg una vez al día durante 19 días) no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o el AUC de la levodopa.

Alcohol y otros depresores del SNC:

El uso concomitante de perampanel y depresores del SNC, incluyendo al alcohol, puede incrementar los efectos depresores sobre el SNC. Los efectos de perampanel en tareas que requieren un estado de alerta y vigilia, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol, como se demostró en un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos. La administración de múltiples dosis de


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.989 - L. 2340



12 mg/día de perampanel aumentó los niveles de ira, confusión y depresión, evaluados utilizando la escala de clasificación de 5 puntos del perfil del estado de ánimo. Estos efectos pueden observarse asimismo cuando se utiliza perampanel en combinación con otros depresores del sistema nervioso central. Se debe tener precaución cuando se administra perampanel con estos agentes. Asesorar a los pacientes que no manejen ni operen maquinarias hasta que ellos hayan ganado la suficiente experiencia con perampanel para evaluar si la medicación afecta negativamente a estas actividades.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico fueron las siguientes:

En el estudio de fertilidad en ratas se observaron ciclos estrales prolongados e irregulares con la dosis máxima tolerada (30 mg/kg) en las hembras; sin embargo, estos cambios no afectaron a la fertilidad ni al desarrollo embrionario temprano. No se observó ningún efecto en la fertilidad de los machos.

Se determinó la excreción en la leche materna en ratas a los 10 días después del parto. Los niveles alcanzaron el máximo a la hora y fueron 3,65 veces mayores que los niveles en plasma.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo prenatal y posnatal en ratas, se observaron anomalías en el parto y en las condiciones de lactancia a dosis tóxicas para la madre y el número de fetos muertos aumentó en las crías. No se vio afectado el desarrollo conductual y reproductor de las crías, pero algunos parámetros de desarrollo físico mostraron cierto retraso, que probablemente sea secundario a los efectos en el SNC debido a la farmacología de perampanel. La transferencia placentaria fue relativamente baja; el 0,09% o menos de la dosis administrada se detectó en el feto.


 GADOP S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOP S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BÍOQUÍMICO
 CO. DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Los datos de los estudios no clínicos muestran que perampanel no fue genotóxico y no presentó potencial carcinogénico. La administración de las dosis máximas toleradas a ratas y monos, produjo signos clínicos en el SNC debidos a la farmacología y una reducción del peso corporal terminal. No hubo cambios directamente atribuibles a perampanel en la patología o la histopatología clínicas.

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de perampanel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indicaron efectos teratogénicos en ratas ni en conejos, aunque se observó embriotoxicidad en ratas con dosis tóxicas para la madre.

No se recomienda utilizar perampanel durante el embarazo.

Lactancia

Los estudios en ratas lactantes han mostrado que perampanel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si perampanel se excreta en la leche materna humana. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con perampanel tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Empleo en pediatría

La seguridad y efectividad de perampanel en pacientes pediátricos menores de 12 años no ha sido establecida.

Empleo en geriatría


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Debido a la mayor probabilidad de reacciones adversas en esta población, el ajuste de dosis debería ser más lento (ver posología).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

No se recomienda el uso de perampanel en pacientes con insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada se recomienda ajuste de dosis (ver posología).

Pacientes con Insuficiencia Renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Perampanel debería ser usado con precaución en insuficiencia renal moderada y realizar un ajuste lento de la dosis. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal severa o que se encuentren en hemodiálisis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La influencia de Perampanel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Perampanel puede producir mareo y somnolencia y, por lo tanto, puede tener un efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si perampanel afecta a su capacidad para realizar estas actividades.

REACCIONES ADVERSAS

Crisis de Inicio Parcial

Reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento:


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



En los ensayos clínicos de fase III controlados, la tasa de discontinuación debida a una reacción adversa fue del 3%, 8%, y 19% en los pacientes que recibieron perampanel a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12 mg/día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados a placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ en el grupo de perampanel a dosis de 8mg o 12 mg, y mayor que con placebo) que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento fueron mareos, somnolencia, vértigo, agresividad, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad y disartria.

Reacciones adversas más comunes:

A continuación se enumeran las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos controlados fase III con perampanel, según la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia, que ocurrieron en $\geq 2\%$ de pacientes con crisis parciales de inicio. Se ha utilizado la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

No se incluyó la dosis de 2 mg/día en esta evaluación porque no se considera una dosis eficaz y las tasas de reacciones adversas en este grupo de dosis fueron por lo general comparables o inferiores a las observadas en el grupo de placebo.

Trastornos generales, del metabolismo y de la nutrición: *Frecuentes:* Disminución del apetito, aumento del apetito, fatiga. *Poco frecuentes:* hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* Agresividad, ira, ansiedad, irritabilidad, estado de confusión, euforia. *Poco frecuentes:* estado de ánimo alterado, ideación suicida, intento de suicidio.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* Mareos, somnolencia. *Frecuentes:* Ataxia, disartria, trastorno del equilibrio, trastorno de la marcha, coordinación anormal, cefalea, hipersomnolia, hipoestesia. *Poco frecuentes:* Astenia, deterioro de la memoria, parestesias.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

10718



Trastornos oculares: Frecuentes: diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuente: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas. **Poco frecuentes:** Constipación, vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: Dolor de espalda, artralgia. **Poco frecuentes:** Dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en extremidades, edema periférico.

Exploraciones complementarias: Frecuentes: Aumento de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: caídas. **Poco frecuentes:** Contusión, injuria en la cabeza, injuria de los miembros, laceración en la piel.

Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediatinales: Poco frecuentes: Resfrío, dolor orofaríngeo.

Reacciones adversas relacionadas con la dosis:

En general, las reacciones adversas relacionadas a la dosis, más frecuentemente informadas en pacientes que recibieron perampanel a dosis de 8 o 12 mg ($\geq 4\%$ y al menos una incidencia 1% mayor que el grupo placebo) fueron mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), trastorno de la marcha (4%), vértigo (4%) y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, las tasas fueron más altas en 12 mg y con más frecuencia dieron lugar a reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento.

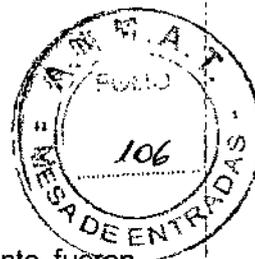
Crisis Tónico-clónicas Generalizadas Primarias

En los estudios clínicos controlados en crisis tónico-clónicas generalizadas, las reacciones adversas fueron similares a las observadas en los estudios en crisis de inicio parcial.


 GADÓR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADÓR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340

-10718



Reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento:

Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación del tratamiento fueron mareos y vómitos.

Reacciones adversas más comunes:

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que recibieron perampanel ($\geq 10\%$ y mayor incidencia que placebo) fueron mareos, fatiga, cefalea, somnolencia e irritabilidad.

A continuación se describen las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 4\%$ en pacientes que recibieron perampanel a dosis de 8 mg/d en estudios en crisis tónico-clónicas generalizadas.

Trastornos generales: fatiga.

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Mareos, somnolencia, cefalea.

Frecuentes: trastornos del equilibrio.

Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Irritabilidad, ansiedad.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuente: vértigo.

Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, vómitos, dolor abdominal.

Exploraciones complementarias: Frecuentes: Aumento de peso.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: contusión.

Trastornos musculoesqueléticos y de piel: Frecuentes: esguince de ligamentos.
Erupción.

Trastornos urinarios: Frecuente: Infección urinaria.

Aumento de peso

Ha sido observado aumento de peso en pacientes adultos, con crisis de inicio parcial, tratados con perampanel en estudios fase III. El aumento de peso fue de 1,1 Kg en pacientes tratados con perampanel comparado con un aumento de 0,3 Kg en los tratados con placebo, después de 19 semanas de tratamiento. El porcentaje de pacientes adultos


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

g



que ganaron al menos 7% y 15% de su peso corporal basal en el grupo tratado con perampanel fue de 9,1% y 0,9% respectivamente, comparado con 4,5% y 0,2% de los pacientes tratados con placebo respectivamente. Se recomienda el monitoreo del peso corporal durante el tratamiento.

También se observó en estudios realizados en pacientes adultos y pediátricos con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias tratados con perampanel, un incremento de peso similar al anteriormente descrito.

Aumento de triglicéridos

Se observó aumento de triglicéridos en pacientes tratados con perampanel.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes sean iguales que en adultos.

Experiencia post-comercialización

Como estas reacciones son de reporte voluntario de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar una frecuencia certera o establecer la relación casual con la droga. Se ha reportado luego de la comercialización una reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS).

SOBREDOSIS

La experiencia clínica con respecto a sobredosis con perampanel en seres humanos es limitada. En un informe de una sobredosis intencional que podría haber supuesto una dosis de hasta 264 mg, el paciente experimentó alteraciones del estado mental, agitación y comportamiento agresivo, y se recuperó sin secuelas. No se dispone de ningún antídoto específico para los efectos de perampanel.

Está indicado el tratamiento de apoyo general del paciente que incluye la monitorización de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. En vista de su


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713


 GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



vida media prolongada, los efectos causados por perampanel podrían ser duraderos.

Debido al bajo nivel de clearance renal, es poco probable que intervenciones especiales como la diuresis forzada, la diálisis o la hemoperfusión resulten útiles.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011)4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros centros de Intoxicaciones".

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 14,15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos; siendo los dos últimos de uso hospitalario

"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.

Darwin 429, C1414CUI C.A.B.A. Telefono: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.691

Fecha de última revisión: / /


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 11.889 - L. 2340