



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

8 5 8 4

BUENOS AIRES, 01 AGO 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000737-16-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MSD ARGENTINA S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto FELBAMYL / FELBAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS FELBAMATO 600 mg, SUSPENSIÓN ORAL 600 mg / 5 ml, autorizado por el Certificado Nº 42.543.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97, Circular Nº 004/13.

Que a fojas 260 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

UP

✓

1

✓



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº

8 5 8 4

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos fojas 136 a 161, fojas 168 a 193 y fojas 200 a 225, desglosándose fojas 136 a 161; e información para el paciente fojas 162 a 167, fojas 194 a 199 y fojas 226 a 231; desglosándose fojas 162 a 167, para la Especialidad Medicinal denominada FELBAMYL / FELBAMATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS FELBAMATO 600 mg, SUSPENSIÓN ORAL 600 mg / 5 ml, propiedad de la firma MSD ARGENTINA S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.543 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

VP

✓

✍



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

8 5 8 4

disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000737-16-0

DISPOSICIÓN N°

mel-ji

8 5 8 4


Dr. ROBERTO LEÓN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

FELBAMYL®

Felbamato

600 mg - Comprimidos

600 mg/5ml - Suspensión Oral

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

8 5 8 4
0 1 AGO 2016

ANTES DE PRESCRIBIR FELBAMYL (FELBAMATO), EL MÉDICO DEBERÁ CONOCER A FONDO LOS DETALLES DE ESTE PROSPECTO.

FELBAMYL NO DEBE SER UTILIZADO SIN LA COMPLETA DISCUSIÓN PREVIA DE SUS RIESGOS. PREVIO A SU USO, SE LE DEBERÁ PROVEER AL PACIENTE, SUS PADRES O TUTORES EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.

FÓRMULA

Cada comprimido contiene: **Felbamato micronizado 600,0 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 80,0 mg; Almidón pregelatinizado 130,0 mg; Croscarmelosa sódica 72,0 mg; Lactosa hidratada 60,0 mg; Estearato de Magnesio 8,0 mg.


Cada 5 ml de Suspensión Oral contiene: **Felbamato Micronizado 600,0 mg**. Excipientes: Metilparabeno 6,5 mg; Propilparabeno 1,0 mg; Benzoato de Sodio 10,0 mg; Celulosa microcristalina carboximetilcelulosa sódica 72,5 mg; Sacarina sódica 5,0 mg; Sorbitol solución USP 1500,0 mg; Glicerina 750,0 mg; Polisorbato 80 12,5 mg; Emulsión de Simeicona 25,0 mg; Prosweet G N° 859 (MM27) 50,0 mg; Agua purificada c.s.p. 5,0 ml.

ADVERTENCIAS:

1) ANEMIA APLÁSICA:

EL USO DE FELBAMYL (FELBAMATO) ESTÁ ASOCIADO CON UN MARCADO INCREMENTO EN LA INCIDENCIA DE ANEMIA APLÁSICA. POR LO TANTO, FELBAMYL DEBERÁ UTILIZARSE ÚNICAMENTE EN AQUELLOS PACIENTES CUYA EPILEPSIA ES TAN GRAVE, QUE EL RIESGO DE ANEMIA APLÁSICA SE ESTIMA ACEPTABLE A LA LUZ DE LOS BENEFICIOS CONFERIDOS POR SU USO (VER INDICACIONES). COMÚNMENTE, UN PACIENTE NO DEBERÍA INICIAR Y/O CONTINUAR EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL SIN HABERSE CONSIDERADO LA EVENTUAL CONSULTA CON UN EXPERTO EN HEMATOLOGÍA.

EN LOS PACIENTES TRATADOS CON FELBAMYL SE OBSERVÓ ANEMIA APLÁSICA (PANCITOPENIA EN PRESENCIA DE UNA MÉDULA ÓSEA CONSIDERABLEMENTE DEPLECIONADA DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS) CON UNA INCIDENCIA MÁS DE 100 VECES MAYOR QUE LA OBSERVADA EN LA POBLACIÓN NO TRATADA (ES DECIR, 2 A 5 POR MILLÓN DE PERSONAS POR AÑO). EL RIESGO DE MUERTE EN PACIENTES CON ANEMIA APLÁSICA GENERALMENTE VARÍA EN FUNCIÓN DE SU GRAVEDAD Y ETIOLOGÍA; LOS


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



8584

ESTIMADOS ACTUALES DEL PORCENTAJE GLOBAL DE CASOS FATALES ESTÁN EN EL ORDEN DEL 20 A 30%, PERO EN EL PASADO SE HAN COMUNICADO TASAS TAN ALTAS COMO EL 70%.

EXISTEN MUY POCOS CASOS ASOCIADOS CON FELBAMYL Y SE CONOCE MUY POCO SOBRE ELLOS PARA BRINDAR UN ESTIMADO CONFIABLE DE LA INCIDENCIA DEL SÍNDROME O DEL PORCENTAJE DE CASOS FATALES, O PARA IDENTIFICAR LOS FACTORES, SI LOS HAY, QUE PODRÍAN SER UTILIZADOS PARA PREDECIR CUÁLES SON LOS PACIENTES QUE PRESENTAN MAYOR O MENOR RIESGO.

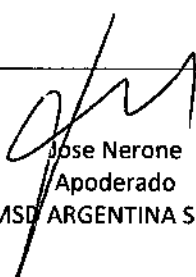
EN EL MANEJO DE LOS PACIENTES CON FELBAMYL DEBE TENERSE EN CUENTA QUE ES POSIBLE QUE LA ANEMIA APLÁSICA NO SE MANIFIESTE CLÍNICAMENTE HASTA DESPUÉS DE VARIOS MESES DE TRATAMIENTO CON LA DROGA (POR EJEMPLO, EL COMIENZO DE LA ANEMIA APLÁSICA EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON FELBAMYL, DE LOS QUE SE DISPONEN DATOS, VARIÓ ENTRE 5 Y 30 SEMANAS). SIN EMBARGO, EL DAÑO DE LAS CÉLULAS PRECURSORAS DE LA MÉDULA ÓSEA, EL CUAL SE CONSIDERA FINALMENTE RESPONSABLE DE LA ANEMIA, PUEDE OCURRIR SEMANAS A MESES ANTES. POR LO TANTO, LOS PACIENTES QUE INTERRUPIERON EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL CONTINUARÁN CORRIENDO EL RIESGO DE DESARROLLAR ANEMIA DURANTE UN PERÍODO VARIABLE Y DESCONOCIDO DE TIEMPO CON POSTERIORIDAD A SU SUSPENSIÓN.

NO SE CONOCE SI EL RIESGO DE DESARROLLAR ANEMIA APLÁSICA SE MODIFICA CON LA DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN. EN CONSECUENCIA, NO ES SEGURO ASUMIR QUE UN PACIENTE QUE HA SIDO TRATADO CON FELBAMYL DURANTE PERÍODOS PROLONGADOS SIN PRESENTAR SIGNOS DE ANORMALIDAD HEMATOLÓGICA, CARECE DE RIESGOS. NO SE SABE SI LA DOSIS DE FELBAMYL AFECTA LA INCIDENCIA DE LA ANEMIA APLÁSICA.

SE DESCONOCE SI EL USO CONCOMITANTE DE DROGAS ANTIEPILÉPTICAS Y/U OTRAS DROGAS AFECTA LA INCIDENCIA DE ANEMIA APLÁSICA.

LA ANEMIA APLÁSICA TÍPICAMENTE SE DESARROLLA SIN SIGNOS CLÍNICOS O DE LABORATORIO PREMONITORIOS. EL SÍNDROME COMPLETO SE PRESENTA CON SIGNOS DE INFECCIÓN, HEMORRAGIA O ANEMIA. POR LO TANTO, LAS PRUEBAS SANGUÍNEAS DE RUTINA NO PUEDEN UTILIZARSE EN FORMA CONFIABLE PARA DISMINUIR LA INCIDENCIA DE ANEMIA APLÁSICA. PERO, EN ALGUNOS CASOS, LAS MISMAS PERMITIRÁN DETECTAR LOS CAMBIOS HEMATOLÓGICOS ANTES DE QUE EL SÍNDROME SE MANIFIESTE CLÍNICAMENTE.

EN LOS PACIENTES QUE RECIBAN FELBAMYL SE DEBERÁN EFECTUAR RECuentOS HEMATOLÓGICOS COMPLETOS ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO, CADA 2 SEMANAS MIENTRAS CONTINÚE LA TERAPIA Y, POR LO MENOS, DURANTE 6 MESES DESPUÉS DE HABERSE INTERRUPTIDO LA MISMA.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

FELBAMYL DEBE DISCONTINUARSE SI SE PRESENTA ALGUNA EVIDENCIA CLÍNICA (EQUIMOSIS, PETEQUIAS, SANGRE EN LAS HECEAS O SIGNOS DE INFECCIÓN O ANEMIA) O BIOQUÍMICA (NEUTROPENIA Y/O TROMBOCITOPENIA) DE DEPRESIÓN DE LA MÉDULA ÓSEA.

8 5 8 4

2) INSUFICIENCIA HEPÁTICA:

LA EVALUACIÓN DE LA EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN SUGIERE QUE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA ESTÁ ASOCIADA CON EL USO DE FELBAMYL. LA TASA COMUNICADA EN LOS ESTADOS UNIDOS HA SIDO DE ALREDEDOR DE 6 CASOS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA QUE LLEVARON A LA MUERTE O AL TRANSPLANTE, CADA 75.000 PACIENTES/AÑOS DE USO. ESTA TASA SE CONSIDERA SUBESTIMADA DEBIDO AL BAJO NÚMERO DE REPORTES, Y LA CIFRA VERDADERA PODRÍA SER CONSIDERABLEMENTE MAYOR. POR EJEMPLO, SI EL PORCENTAJE DE COMUNICACIONES FUERA DEL 10%, LA TASA REAL SERÍA DE 1 CASO CADA 1.250 PACIENTES /AÑOS DE USO.

DE LOS CASOS COMUNICADOS, ALREDEDOR DEL 67% CONDUJERON A LA MUERTE O EL TRANSPLANTE HEPÁTICO, USUALMENTE DENTRO DE LAS 5 SEMANAS DE COMIENZO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA. EL INICIO MAS TEMPRANO DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA GRAVE SEGUIDA SUBSECUENTEMENTE DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA TUVO LUGAR A LAS 3 SEMANAS DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL. AUNQUE ALGUNAS COMUNICACIONES DESCRIBEN LA PRESENCIA DE ORINA OSCURA Y SÍNTOMAS PRODRÓMICOS INESPECÍFICOS (POR EJEMPLO, ANOREXIA, MALESTAR Y SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES), EN OTROS REPORTES NO QUEDÓ CLARO SI ALGUNOS SÍNTOMAS PRODRÓMICOS PRECEDIERON EL COMIENZO DE LA ICTERICIA.

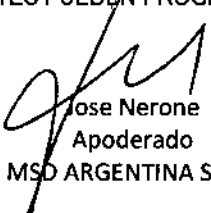
NO SE CONOCE SI EL RIESGO DE DESARROLLAR INSUFICIENCIA HEPÁTICA SE MODIFICA CON LA DURACIÓN DE LA EXPOSICIÓN.

SE DESCONOCE SI LA DOSIS DE FELBAMYL AFECTA LA INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

NO SE SABE SI EL USO CONCOMITANTE DE OTRAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS Y/U OTRAS DROGAS AFECTA LA INCIDENCIA DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA.

FELBAMYL NO DEBE PRESCRIBIRSE A NINGÚN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA.

EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL ÚNICAMENTE DEBE INICIARSE EN INDIVIDUOS SIN ENFERMEDAD HEPÁTICA ACTIVA Y CON TRANSAMINASAS SÉRICAS BASALES NORMALES. NO SE HA DEMOSTRADO QUE LA DETERMINACIÓN PERIÓDICA DE TRANSAMINASAS SÉRICAS PREVENGA EL DAÑO GRAVE, PERO EN GENERAL SE CREE QUE LA DETECCIÓN TEMPRANA DE LA INJURIA HEPÁTICA INDUCIDA POR UN FÁRMACO, JUNTO CON LA INTERRUPCIÓN INMEDIATA DE LA DROGA SOSPECHADA, AUMENTA LA PROBABILIDAD DE RECUPERACIÓN. NO SE DISPONE DE INFORMACIÓN QUE DOCUMENTE LA RAPIDEZ CON LA QUE LOS PACIENTES PUEDEN PROGRESAR DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA NORMAL A LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA, PERO OTRAS DROGAS



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



CONOCIDAS POR SER HEPATOXINAS PUEDEN CAUSAR INSUFICIENCIA HEPÁTICA RÁPIDAMENTE (POR EJEMPLO, PASAR DE ENZIMAS NORMALES A INSUFICIENCIA HEPÁTICA EN 2 - 4 SEMANAS). POR LO TANTO, SE RECOMIENDA EL MONITOREO DE LAS PRUEBAS DE FUNCION HEPÁTICA (TGO - TGP - BILIRRUBINA) ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL Y CADA 2 SEMANAS DURANTE EL MISMO. CUANTO MÁS FRECUENTES SEAN LOS CONTROLES, MAYORES SERÁN LAS PROBABILIDADES DE UNA DETECCIÓN TEMPRANA.

EL TRATAMIENTO CON FELBAMYL DEBE INTERRUMPIRSE SI LOS NIVELES SÉRICOS DE TGP O TGO AUMENTAN AL DOBLE O MÁS DE LOS VALORES DEL LÍMITE SUPERIOR NORMAL, O SI LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS (ICTERICIA, ANOREXIA, NAUSEAS, VÓMITOS Y DOLOR ABDOMINAL) SUGIEREN INSUFICIENCIA HEPÁTICA (VER PRECAUCIONES). CABE PRESUMIR QUE LOS PACIENTES QUE DESARROLLEN EVIDENCIAS DE DAÑO HEPATOCELULAR MIENTRAS RECIBEN FELBAMYL Y SON RETIRADOS DEL TRATAMIENTO CON LA DROGA POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAN MAYOR RIESGO DE DESARROLLAR LESIÓN HEPÁTICA SI SE REINTRODUCE FELBAMYL. POR LO TANTO, EN ESTOS PACIENTES, NO SE DEBE CONSIDERAR EL RETRATAMIENTO CON FELBAMATO.

INDICACIONES

FELBAMYL no está indicado como tratamiento antiepiléptico de primera elección (ver Advertencias). FELBAMYL (felbamato) se recomienda únicamente en aquellos pacientes que responden inadecuadamente a los tratamientos alternativos, y cuya epilepsia es tan grave, que el riesgo de anemia aplásica y/o insuficiencia hepática se estima aceptable a la luz de los beneficios conferidos por su uso.

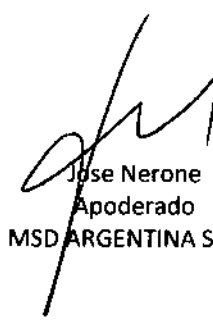
Si se reúnen estos criterios y el paciente ha sido plenamente advertido acerca de los riesgos, se puede considerar el uso de FELBAMYL, ya sea como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización, en adultos con epilepsia, y como terapia adyuvante en el tratamiento de las crisis focalizadas y generalizadas asociadas con el Síndrome de Lennox-Gastaut en niños.

Se debe realizar una cuidadosa evaluación de la eficacia luego de 2 ó 3 meses del tratamiento. Sólo aquellos pacientes que han obtenido una mejoría clínica en los trastornos convulsivos (Por ej.: una marcada reducción en la frecuencia o severidad de convulsiones) dentro de este período de tiempo deben continuar con el tratamiento con Felbamato. (Ver PRECAUCIONES).

Felbamato sólo debe ser utilizado bajo la supervisión de un neurólogo o pediatra con experiencia en tratamiento de epilepsia.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se estudió el uso de FELBAMYL como monoterapia y terapia adyuvante en adultos y como terapia adyuvante en niños con crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Como FELBAMYL se usa en forma concomitante o sustituye a las DAE (drogas antiepilépticas) existentes, se recomienda enfáticamente reducir las dosis de dichas DAE entre un 20 y un 33%, para minimizar los efectos colaterales (Ver Interacciones Farmacológicas).


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Ajuste de la dosis en pacientes con función renal deteriorada:

Felbamato debe ser utilizado con cuidado en pacientes con disfunción renal. En estos pacientes, el comienzo y mantenimiento de las dosis deben reducirse a la mitad. (Ver Farmacocinética y PRECAUCIONES). El tratamiento adyuvante con medicamentos que afectan las concentraciones plasmáticas de felbamato, especialmente los DAE, pueden justificar una mayor reducción en las dosis diarias de felbamato en pacientes con disfunción renal.


Adultos (14 años de edad o mayores): La mayoría de los pacientes recibieron 3.600 mg/día en los estudios clínicos que evaluaron su uso como monoterapia y como terapia adyuvante.

Monoterapia: (Terapia inicial) FELBAMYL no ha sido evaluado sistemáticamente como monoterapia inicial. Se sugiere comenzar con 1.200 mg/día de FELBAMYL en dosis divididas, tres o cuatro veces diarias. En aquellos pacientes que no han recibido tratamiento previo se deberá realizar la titulación del fármaco bajo estricta vigilancia médica, aumentando la dosis 600 mg cada 2 semanas hasta 2.400 mg/día, de acuerdo a la respuesta clínica, y luego hasta 3600 mg/día, si está clínicamente indicado.

Conversión a la Monoterapia: Se sugiere comenzar con 1.200 mg/día de FELBAMYL divididos en tres o cuatro dosis diarias. Reducir la dosis de la terapia antiepiléptica concomitante a la tercera parte al iniciar el tratamiento con FELBAMYL. En la semana 2, aumentar la dosis de FELBAMYL hasta alcanzar 2.400 mg/día, al tiempo que se reduce la dosis de las otras DAE un tercio adicional con respecto a la dosis inicial. En la tercera semana, aumentar la dosis de FELBAMYL hasta alcanzar 3.600 mg/día y continuar reduciendo la dosis de las DAE restantes de acuerdo a la indicación clínica.

Terapia Adyuvante: Se deberán adicionar 1.200 mg/día de FELBAMYL, divididos en tres o cuatro dosis diarias, mientras se reduce la dosis de las DAE administradas en un 20%, con el objeto de controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y carbamazepina y sus metabolitos, utilizadas en forma concurrente. Podrá ser necesario reducir aún más las dosis de las DAE utilizadas en forma concomitante para minimizar los efectos colaterales debidos a las interacciones farmacológicas. Aumentar la dosis de FELBAMYL con incrementos de 1.200 mg/día a intervalos semanales hasta alcanzar 3.600 mg/día. La mayoría de los efectos colaterales observados durante la terapia adyuvante con FELBAMYL se resuelven a medida que disminuye la dosis de las DAE concomitantes.

CUADRO DE DOSIS RECOMENDADAS (adultos)			
Reducción de la dosis de las DAE concomitantes	SEMANA 1 REDUCIR la dosis original en un 20 a 33%**	SEMANA 2 REDUCIR la dosis original en hasta 1/3 adicional**	SEMANA 3 REDUCIR en base a la indicación clínica
Dosis de FELBAMYL*	1200 mg/día Dosis inicial	2400 mg/día Rango de dosis Terapéutico	3600 mg/día Rango de dosis Terapéutico
**Nota: Ver sección <i>Terapia Adyuvante y Conversión a la Monoterapia.</i>			


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Si bien los lineamientos para la conversión al uso de FELBAMYL arriba indicados requieren 3 semanas para alcanzar la dosis de 3.600 mg/día, en algunos pacientes, la titulación para llegar a la dosis de 3.600 mg/día de FELBAMYL se consiguió en tan sólo 3 días, con el apropiado ajuste del resto de las DAE.

Niños con Síndrome de Lennox-Gastaut (entre 2 y 14 años de edad):

Terapia Adyuvante: Se deberán adicionar 15 mg/kg/día de FELBAMYL, divididos en tres o cuatro dosis diarias, mientras se reduce la dosis de las DAE administradas en un 20%, con el objeto de controlar las concentraciones plasmáticas de fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y carbamazepina y sus metabolitos, utilizadas en forma concurrente. Podrá ser necesario reducir aún más la dosis de las DAE utilizadas en forma concomitante para minimizar los efectos colaterales provocados por las interacciones farmacológicas. Aumentar la dosis de FELBAMYL con incrementos de 15 mg/kg/día a intervalos semanales hasta alcanzar los 45 mg/kg/día. La mayoría de los efectos colaterales observados durante la terapia concurrente con FELBAMYL se resuelven a medida que disminuye la dosis de las DAE concomitantes.


MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo por el cual felbamato ejerce su actividad anticonvulsivante se desconoce, pero en los sistemas de pruebas con animales diseñados para detectar la actividad anticonvulsivante, felbamato tiene propiedades en común con otros antiepilépticos comercializados.

Felbamato es eficaz en ratones y ratas en la prueba de convulsión inducida por electroshock máximo, la prueba de inducción de convulsiones por pentilentetrazol y la prueba de picrotoxina administradas por vía subcutánea. Felbamato también muestra una actividad anticonvulsivante contra convulsiones inducidas por la administración intraventricular de glutamato en ratas y ácido N-metil-D,L-aspartico en ratones. La protección contra las crisis inducidas por electroshock máximo sugiere que el felbamato puede reducir la expansión de crisis, un posible efecto predictivo de la eficacia en convulsiones tónico-clónicas generalizadas o parciales. La protección contra las crisis inducidas por pentilentetrazol sugiere que el felbamato puede aumentar el umbral convulsivo, un efecto considerado como predictivo de la eficacia potencial en las crisis de ausencia.

Estudios de unión a receptores *in vitro* indican que el felbamato tiene débiles efectos inhibitorios sobre el receptor de GABA y de benzodiazepinas; y carece de actividad para el sitio de unión de MK-801 en el complejo del receptor ionotrópico NMDA. Sin embargo, felbamato interactúa como un antagonista del sitio de reconocimiento de glicina insensible a estricnina del complejo del receptor ionotrópico NMDA.

Felbamato no es eficaz en la protección de los tejidos de la retina del embrión de pollo contra los efectos neurotóxicos de los aminoácidos excitatorios agonistas de NMDA, kainato, o quisqualato *in vitro*.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



FARMACOCINETICA

El felbamato se absorbe bien tras la administración oral. Más del 90% de la radiactividad luego de una dosis de 1000 mg [14C] felbamato fue encontrado en orina. La biodisponibilidad absoluta (oral versus parenteral) no se ha medido. Los comprimidos y la suspensión demostraron ser bioequivalentes a la cápsula utilizada en los ensayos clínicos, y los parámetros farmacocinéticos del comprimido y la suspensión son similares.

No hubo efecto de los alimentos en la absorción del comprimido. No ha sido evaluado el efecto de los alimentos en la absorción de la suspensión.

Tras la administración oral, felbamato es la especie predominante en plasma (alrededor del 90% de la radioactividad plasmática). 40-50% de la dosis absorbida aparece inalterada en la orina y un 40% adicional está presente en forma de metabolitos no identificados y conjugados. Aproximadamente el 15% está presente como p-hidroxifelbamato, 2-hidroxifelbamato, y felbamato monocarbamato, ninguno de los cuales tiene actividad anticonvulsivante significativa.

La unión de felbamato a proteínas plasmáticas humanas es independiente de las concentraciones de felbamato entre 10 y 310 mcg/ml. La unión osciló entre 22% y un 25%, principalmente a la albúmina, y fue dependiente de la concentración de albúmina. El felbamato o sus metabolitos atraviesan la barrera hemato-encefálica.

El felbamato se excreta con una vida media terminal de 20-23 horas, que permanece inalterada luego de dosis múltiples.

La depuración después de una dosis única de 1200 mg es de 26 ± 3 ml/h/kg, y después de múltiples dosis diarias de 3600 mg es de 30 ± 8 ml/h/kg. El volumen aparente de distribución fue de 756 ± 82 ml/kg luego de una dosis de 1200 mg.

La C_{max} y el AUC de Felbamato son proporcionales a la dosis tras dosis únicas y múltiples en un rango de 100-800 mg de dosis única y dosis de 1200-3600 mg al día. Los niveles en sangre de la C_{min} (valle) son también proporcionales a la dosis. Múltiples dosis diarias de 1200, 2400 y 3600 mg dieron valores de C_{min} de 30 ± 5 ; 55 ± 8 y 83 ± 21 mcg/ml (N = 10 pacientes).

También se observó farmacocinética lineal y proporcional a la dosis, en dosis superiores a 3600 mg/día hasta la dosis máxima estudiada de 6000 mg/día. El felbamato dio concentraciones plasmáticas máximas en estado estacionario proporcionales a la dosis en niños de 4-12 años en un rango de 15, 30 y 45 mg/kg/día con concentraciones máximas de 17, 32 y 49 mcg/ml.

No se han evaluado de forma sistemática los efectos de la raza y el género sobre la farmacocinética de felbamato, pero las concentraciones plasmáticas en los hombres (N = 5) y mujeres (N = 4) han sido similares habiéndose administrado felbamato.

Los efectos de la cinética de felbamato en pacientes con función hepática deteriorada no han sido evaluados.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Insuficiencia renal: se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de dosis únicas en monoterapia de felbamato en 12 individuos con insuficiencia renal. Hubo una reducción del 40-50% en el clearance corporal total y una prolongación de 9-15 horas de la vida media en sujetos con insuficiencia renal en comparación con la de los sujetos con función renal normal.

La reducción del clearance del felbamato y la vida media más larga se asociaron con una disminución de la función renal.

8 5 8 4

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos observados con mayor frecuencia durante la monoterapia con FELBAMYL en adultos fueron: anorexia, dispepsia, vómitos, insomnio, náuseas, mareos y pérdida de peso. Con menor frecuencia se detectaron: dolor abdominal, somnolencia, rash, cefaleas e hipofosfatemia.

Las reacciones adversas más comúnmente informadas con FELBAMYL durante la terapia adyuvante en adultos fueron: anorexia, dispepsia, diplopia, vómitos, insomnio, náuseas, mareos, somnolencia, pérdida de peso, y cefaleas. Con menor frecuencia se reportaron: ataxia, visión anormal, dolor abdominal, fatiga, rash, trastornos en la marcha, trastornos en el habla, depresión, estupor, ansiedad e hipofosfatemia.

Durante la terapia adyuvante con FELBAMYL en niños, el perfil de efectos adversos fue similar al obtenido en adultos. Las reacciones adversas más comunes fueron: anorexia, vómitos, insomnio, cefalea y somnolencia.

El porcentaje de abandonos del tratamiento como consecuencia de efectos adversos o de enfermedades intercurrentes en los pacientes adultos tratados con FELBAMYL fue del 12% (120/977). El porcentaje de abandonos del tratamiento debido a experiencias adversas o a enfermedades intercurrentes en los pacientes pediátricos tratados con FELBAMYL fue del 6% (22/357). En los adultos, las causas que originaron el abandono del tratamiento fueron, en orden de frecuencia, las siguientes: digestivas (4,3%), psicológicas (2,2%), generales (1,7%), neurológicas (1,5%) y dermatológicas (1,5%). En los niños las causas de la interrupción de FELBAMYL fueron, en orden de frecuencia, las siguientes: digestivas (1,7%), neurológicas (1,4%), dermatológicas (1,4%), psicológicas (1,1%) y generales (1%). En adultos, los eventos específicos con una incidencia del 1% o más, asociados al abandono del tratamiento fueron, en orden de frecuencia: anorexia (1,6%), náuseas (1,4%), rash (1,2%) y disminución del peso corporal (1,1%). En niños, el evento específico con una incidencia del 1% o más, asociado a la interrupción del tratamiento fue la erupción cutánea (rash) (1,1%).

Incidencia en Estudios Clínicos: El médico interviniente deberá tener en cuenta que las cifras mencionadas en las Tablas graficadas a continuación no deberán utilizarse para predecir la incidencia de efectos colaterales durante el curso de la práctica médica de rutina, dado que las características de los pacientes, y otros factores, difieren de los que prevalecen en los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias mencionadas no se pueden comparar con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas, que involucran distintos investigadores, tratamientos y usos, e incluyen el uso de FELBAMYL como terapia adyuvante, dado que la incidencia de eventos adversos puede ser mayor debido a las interacciones farmacológicas. Sin embargo, las cifras mencionadas proporcionan al médico tratante algunos fundamentos para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la tasa de incidencia de efectos colaterales de la población estudiada.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Adultos:

Incidencia en Estudios Clínicos Controlados - Estudios con Monoterapia en Adultos: La Tabla A enumera los eventos adversos que se observaron con una incidencia del 2% o más en 58 pacientes adultos tratados con 3600 mg/día de FELBAMYL como monoterapia, en estudios clínicos controlados doble-ciego. Los efectos adversos informados se clasificaron utilizando la terminología estándar del diccionario de la OMS.

TABLA A - ADULTOS Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Incidencia en Estudios Clínicos Controlados con Monoterapia		
APARATO / EVENTO	FELBAMYL* [1] (N=58) %	Valproato [2] en dosis bajas (N=50) %
GENERALES		
Fatiga	6,9	4,0
Pérdida de peso	3,4	0
Edema facial	3,4	0
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Insomnio	8,6	4,0
Cefalea	6,9	18,0
Ansiedad	5,2	2,0
DERMATOLÓGICOS		
Acné	3,4	0
Erupción cutánea	3,4	0
DIGESTIVOS		
Dispepsia	8,6	2,0
Vómitos	8,6	2,0
Constipación	6,9	2,0
Diarrea	5,2	0
Aumento de TGP	5,2	2,0
METABÓLICOS/NUTRICIONALES		
Hipofosfatemia	3,4	0
RESPIRATORIOS		
Infecciones de las vías aéreas superiores	8,6	4,0
Rinitis	6,9	0
ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS		
Diplopía	3,4	4,0
Otitis media	3,4	0
UROGENITALES		
Hemorragia intramenstrual	3,4	0
Infecciones del tracto urinario	3,4	2,0
[1] 3600 mg/día [2] 15 mg/kg/día		

8 5 8 4

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Incidencia en Estudios Clínicos Controlados de Adición en Adultos: La **Tabla B** enumera los eventos adversos que se produjeron con una incidencia del 2% o más en 114 pacientes adultos que recibieron FELBAMYL como terapia adyuvante en estudios clínicos controlados de adición, en dosis de hasta 3600 mg/día. Los efectos adversos informados se clasificaron de acuerdo a la terminología del diccionario estándar de la OMS. Muchas experiencias adversas ocurridas durante la terapia adyuvante pueden ser consecuencia de interacciones medicamentosas.

8 5 8 4


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

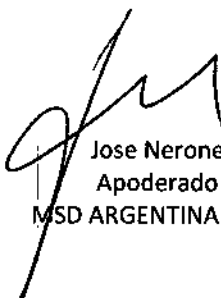
 Confidencial


Alejandro Baionas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

Las experiencias adversas observadas con la terapia adyuvante se resolvieron al pasar a la monoterapia o realizando ajustes de la dosis de los otros antiepilépticos.

8 5 8 4

TABLA B - ADULTOS Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Incidencia en Estudios Clínicos Controlados de Adición		
APARATO / EVENTO	FELBAMYL* (N=114) %	Placebo (N=43) %
GENERALES		
Fatiga	16,8	7,0
Fiebre	2,6	4,7
Dolor torácico	2,6	0
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Cefalea	36,8	9,3
Somnolencia	19,3	7,0
Mareos	18,4	14,0
Insomnio	17,5	7,0
Nerviosismo	7,0	2,3
Temblor	6,1	2,3
Ansiedad	5,3	4,7
Marcha anormal	5,3	0
Depresión	5,3	0
Parestesias	3,5	2,3
Ataxia	3,5	0
Sequedad bucal	2,6	0
Estupor	2,6	0
DERMATOLÓGICOS		
Erupción cutánea	3,5	4,7
DIGESTIVOS		
Náuseas	34,2	2,3
Anorexia	19,3	2,3
Vómitos	16,7	4,7
Dispepsia	12,3	7,0
Constipación	11,4	2,3
Diarrea	5,3	2,3
Dolor abdominal	5,3	0
Aumento de la TGP	3,5	0
OSTEOMUSCULARES		
Mialgia	2,6	0
RESPIRATORIOS		
Infecciones de las vías aéreas superiores	5,3	7,0
Sinusitis	3,5	0
Faringitis	2,6	0
ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS		
Diplopía	6,1	0
Alteración del gusto	6,1	0
Visión anormal	5,3	2,3


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Niños:

Incidencia en un Estudio Clínico Controlado de Adición en Niños con Síndrome de Lennox-Gastaut: En la **Tabla C** se enumeran Los eventos adversos ocurridos más de una vez en 31 pacientes pediátricos que recibieron hasta 45 mg/kg/día de FELBAMYL o un máximo de 3600 mg/día. Los eventos adversos informados se clasificaron en base a la terminología del diccionario estándar de la OMS.

584


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

8 5 8 4

TABLA C - NIÑOS Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento Incidencia en un Estudio Clínico Controlado de Adición en Pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut		
APARATO / EVENTO	FELBAMYL* (N=31) %	Placebo (N=27) %
GENERALES		
Fiebre	22,6	11,2
Fatiga	9,7	3,7
Pérdida de peso	6,5	0
Dolor	6,5	0
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		
Somnolencia	48,4	11,1
Insomnio	16,1	14,8
Nerviosismo	16,1	18,5
Marcha anormal	9,7	0
Cefaleas	6,5	18,5
Trastornos del pensamiento	6,5	3,7
Ataxia	6,5	3,7
Incontinencia urinaria	6,5	7,4
Inestabilidad emocional	6,5	0
Miosis	6,5	0
DERMATOLÓGICOS		
Erupción cutánea	9,7	7,4
DIGESTIVOS		
Anorexia	54,8	14,8
Vómitos	38,7	14,8
Constipación	12,9	0
Hipo	9,7	3,7
Náuseas	6,5	0
Dispepsia	6,5	3,7
HEMATOLÓGICOS		
Púrpura	12,9	7,4
Leucopenia	6,5	0
RESPIRATORIOS		
Infecciones en las vías aéreas superiores	45,2	25,9
Faringitis	9,7	3,7
Tos	6,5	0
ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS		
Otitis media	9,7	0

Otros Eventos Observados Asociados con la Administración de FELBAMYL: A continuación se incluyen los eventos clínicos adversos no mencionados en las Tablas anteriores, que ocurrieron en un total de 977 adultos y 357 niños que recibieron FELBAMYL, y que razonablemente se asocian con su uso. Los mismos se mencionan en orden de frecuencia decreciente. Debido a que los informes relatan eventos observados

Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial

Alejandro Balonas
 Co-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



en estudios abiertos y no controlados, no se puede determinar en forma confiable el papel de FELBAMYL en su causalidad. Los eventos están clasificados por aparatos y se enumeran en orden decreciente de frecuencia utilizando las siguientes definiciones: se definen como eventos adversos frecuentes a los que ocurren en una o más ocasiones en 1/100 pacientes como mínimo; eventos adversos infrecuentes son los observados en 1/100 - 1/1000 pacientes y eventos raros son los que se observaron en menos de 1/1000 pacientes. Las frecuencias de los eventos se calcularon como la cantidad de pacientes que informaron un evento dividida por el número total de pacientes (N=1334) que recibieron FELBAMYL.

Generales: Frecuentes: aumento de peso, astenia, malestar, síntomas del tipo influenza.

Raros: reacciones anafilactoides, dolor torácico subesternal.

Cardiovasculares: Frecuentes: palpitaciones, taquicardia.

Raros: taquicardia supraventricular.

Sistema Nervioso Central: Frecuentes: agitación, trastornos psicológicos, reacciones agresivas. Infrecuentes: alucinaciones, euforia, intento de suicidio, migraña.

Digestivos: Frecuentes: aumento de TGO.

Infrecuentes: esofagitis, aumento del apetito.

Raros: GGT elevada.

Hematológicos: Infrecuentes: linfadenopatía, leucopenia, leucocitosis, trombocitopenia, granulocitopenia.

Raros: prueba de factor antinuclear positiva, trastorno plaquetario cualitativo, agranulocitosis.

Metabólicos/Nutricionales: Infrecuentes: hipokalemia, hiponatremia, aumento de LDH, aumento de la fosfatasa alcalina, hipofosfatemia.

Raros: aumento de la creatininfosfoquinasa.

Osteomusculares: Infrecuentes: distonía.

Dermatológicos: Frecuentes: prurito.

Infrecuentes: urticaria, erupción ampollosa.

Raros: inflamación de la membrana mucosa bucal. Síndrome de Stevens- Johnson.

Órganos de los Sentidos: Raros: reacción alérgica por fotosensibilidad.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Efectos adversos post-comercialización:

Desde su introducción en el mercado se han recibido informes voluntarios de efectos adversos de pacientes que recibían FELBAMYL (usualmente en combinación con otras drogas), los que pueden no tener una relación causal con la(s) droga(s).

Los efectos adversos recogidos fueron los siguientes:

8 5 8 4

Generales: neoplasma, sepsis, síndrome tipo Lupus, síndrome de muerte súbita en el lactante, muerte súbita, edema, hipotermia, rigidez, hiperpirexia.

Cardiovasculares: fibrilación auricular, arritmia auricular, paro cardíaco, torsade de pointes, insuficiencia cardíaca, hipotensión, hipertensión, rubor, tromboflebitis, necrosis isquémica, gangrena, isquemia periférica, bradicardia, púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis).

Sistema Nervioso Central y Periférico: delirios, parálisis, mononeuritis, trastornos cerebrovasculares, edema cerebral, coma, reacción maniaca, encefalopatía, reacción paranoide, nistagmus, coreoatetosis, trastornos extrapiramidales, confusión, psicosis, estado epiléptico, disquinesia, disartria, depresión respiratoria, apatía, alteración de la concentración.

Dermatológicos: olor corporal anormal, sudoración, liquen plano, livedo reticular, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica.

Digestivos: (Ver Advertencias) hepatitis, insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, hiperamoniemia, pancreatitis, hematemesis, gastritis, hemorragia rectal, flatulencia, hemorragia gingival, megacolon adquirido, ileo, obstrucción intestinal, enteritis, estomatitis ulcerativa, glositis, disfagia, ictericia, úlcera gástrica, dilatación gástrica, reflujo gastroesofágico, constipación, diarrea.

Alteraciones fetales: muerte fetal, microcefalia, malformación genital, anencefalia, encefalocele.

Hematológicos (Ver Advertencias): aumento y disminución del tiempo de protombina, anemia, anemia hipocrómica, anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia, leucopenia, bicitopenia, pancitopenia y síndrome urémico hemolítico, aumento del volumen corpuscular medio (VCM) con y sin anemia, trastornos de la coagulación, embolismo de las extremidades, coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, leucemia, incluyendo leucemia mielogénica, y linfoma, incluyendo trastornos linfoproliferativos de las células T y las células B.

La mayoría de los casos aislados de leucopenia y pancitopenia ocurrieron como parte de una reacción aguda de hipersensibilidad.

Metabólicos / Nutricionales: hipernatremia, hipoglucemia, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, hipomagnesemia, deshidratación, hiperglucemia, hipocalcemia.

Osteomusculares: artralgia, debilidad muscular, contracción muscular involuntaria, rhabdomiolisis.


Respiratorios: disnea, neumonía, neumonitis, hipoxia, epistaxis, derrame pleural, insuficiencia respiratoria, hemorragia pulmonar, asma.

Órganos Especiales: hemianopsia, disminución de la audición, conjuntivitis.

Urogenitales: trastorno menstrual, insuficiencia renal aguda, síndrome hepatorenal, hematuria, cristaluria, retención urinaria, nefrosis, hemorragia vaginal, función renal anormal, disuria, alteración placentaria.

CONTRAINDICACIONES

FELBAMYL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al felbamato, a cualquiera de sus componentes o a otros carbamatos. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de discrasia sanguínea o de disfunción hepática.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



8 5 8 4

ADVERTENCIAS

Ver el recuadro de **Advertencias** en lo que respecta a anemia aplásica e insuficiencia hepática.

En general, las drogas antiepilépticas, incluyendo FELBAMYL, no deben ser repentinamente discontinuadas debido a la posibilidad de incrementar la frecuencia de las convulsiones. No obstante, si la gravedad del evento(s) adverso justifica la interrupción inmediata del tratamiento, la misma debe llevarse a cabo bajo una estricta supervisión médica. Los pacientes en los que se ha suspendido la administración de FELBAMYL debido a un evento(s) adverso grave relacionado con la droga, no deben volver a recibir tratamiento con este medicamento.

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad asociadas al felbamato, incluyendo: shock anafiláctico, síndrome de Stevens-Johnson, erupción bullosa y necrólisis epidermal.

Estas reacciones ocurrieron típicamente 2 a 3 semanas después del inicio del tratamiento.

Los síntomas incluyen: erupción cutánea, fiebre, hinchazón de las membranas mucosas, anafilaxia, leucopenia, trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, artralgia, mialgia y faringitis.


En caso de hipersensibilidad al felbamato, se debe suspender el tratamiento y debe iniciarse terapia sintomática.

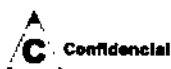
Conductas e ideas suicidas

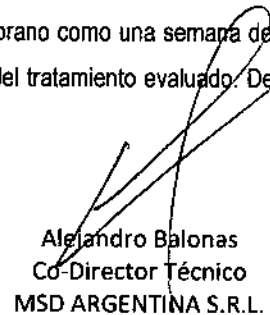
Los fármacos antiepilépticos (DAEs), incluyendo FELBAMYL, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos por alguna indicación. Los pacientes tratados con cualquier DAE por alguna indicación deben ser monitoreados ante la aparición o el empeoramiento de la depresión, pensamientos o comportamiento suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 DAEs diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamientos o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados al azar a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de conducta o ideación suicida entre los 27.863 pacientes tratados con DAEs fue de 0,43%, frente al 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente 1 caso de pensamientos o conductas suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en los pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con DAEs se observó tan temprano como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con medicamentos antiepilépticos y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



de los ensayos incluidos en el análisis no se extiende más allá de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida no se pudo evaluar más allá de 24 semanas.

8 5 8 4

El riesgo de comportamiento o pensamientos suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con DAEs de diferentes mecanismos de acción y ante distintas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los DAEs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados.

Ante la prescripción de FELBAMYL o cualquier otro DAE, se debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y otras enfermedades para las que se prescriben medicamentos antiepilépticos están asociadas a morbilidad y mortalidad y un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Ante la aparición de pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar que la aparición de estos síntomas puede estar relacionada a la enfermedad que está siendo tratada.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser informados de que los DAEs aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta y avisar inmediatamente al médico ante la aparición o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento y/o surgimiento de comportamientos o pensamientos suicidas o de autodestrucción.

PRECAUCIONES

Ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal

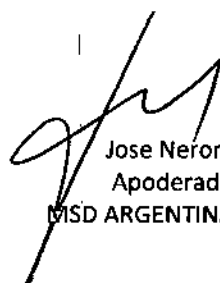
Un estudio en individuos con disfunción renal, sanos en otros aspectos, indicó que la disminución de la función renal está asociada con la prolongación de la vida media y la disminución de la depuración de felbamato. El felbamato debe utilizarse con precaución en los pacientes con disfunción renal. (Ver POSOLOGÍA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Los pacientes tratados con FELBAMYL deben estar bien hidratados para disminuir la posibilidad de cristauria, la cual se ha comunicado muy raramente.

Información para los Pacientes

Se deberá informar a los pacientes que el uso de FELBAMYL está asociado con anemia aplásica e insuficiencia hepática, condiciones potencialmente fatales tanto en forma aguda como a largo plazo.

El médico debe obtener el consentimiento escrito firmado por el paciente previamente a la iniciación de la terapia con FELBAMYL (Ver consentimiento informado para el paciente)


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



La **anemia aplásica** es relativamente rara en la población general. El riesgo absoluto para un paciente individual no se conoce con precisión, pero los pacientes tratados con FELBAMYL pueden presentar un riesgo más de 100 veces mayor de desarrollar este síndrome que la población general.

8 5 8 4

La perspectiva a largo plazo para los pacientes con anemia aplásica es variable. Aunque muchos están aparentemente curados, otros requieren transfusiones repetidas y otros tratamientos para las recaídas, y algunos, aunque sobreviven durante años, finalmente desarrollan complicaciones graves que algunas veces resultan fatales (por Ej.: leucemia).

Hasta el momento no hay forma de predecir quién podrá desarrollar una anemia aplásica, ni existe un modo efectivo documentado de monitorear al paciente a fin de evitar y/o reducir el riesgo. Los pacientes con antecedentes de cualquier discrasia sanguínea no deben recibir FELBAMYL.

Se debe advertir a los pacientes que se mantengan atentos a la aparición de signos de infección, hemorragia, hematomas fáciles o manifestaciones de anemia (fatiga, debilidad, lasitud, etc.), y que, en caso de que aparezcan, los comuniquen de inmediato al médico tratante. Asimismo, se deberá advertir a los pacientes que cumplan las indicaciones médicas en lo que respecta al control de la función hemática, antes, durante y después del tratamiento con FELBAMYL.

La **insuficiencia hepática** es relativamente rara en la población general. El riesgo absoluto para un paciente individual no se conoce con precisión, pero los pacientes con FELBAMYL presentan mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática que la población general.

Hasta el momento no hay forma de predecir quién podrá desarrollar una insuficiencia hepática; no obstante, los pacientes con antecedentes de disfunción hepática no deben ser tratados con FELBAMYL.

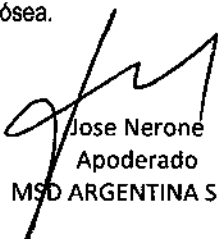
Se debe advertir a los pacientes que cumplan las indicaciones médicas en lo que respecta al control de la función hepática, antes de comenzar el tratamiento con FELBAMYL y a intervalos frecuentes durante el mismo.

Se debe advertir a los pacientes que estén atentos a la aparición de signos de disfunción hepática (ictericia, anorexia, síntomas gastrointestinales, malestar, etc.), y que en caso de presentarse, los comuniquen de inmediato a su médico.

Se debe recomendar a los pacientes tratados con FELBAMYL que se mantengan bien hidratados durante el tratamiento para disminuir la posibilidad de **crystaluria**.

Pruebas de laboratorio

Se debe efectuar **recuentos hematológicos completos** antes de iniciar el tratamiento con FELBAMYL, cada dos semanas durante el mismo y durante un período significativo de tiempo una vez discontinuada la droga. Si bien parecería prudente realizar recuentos hematológicos frecuentes en los pacientes que están recibiendo FELBAMYL, no hay evidencias de que los mismos permitirán una detección temprana de la depresión de la médula ósea antes de que se presente la anemia aplásica (ver recuadro de Advertencias). Deberán obtenerse en forma basal recuentos sanguíneos completos, incluyendo plaquetas y reticulocitos. Si se detecta cualquier anomalía hematológica durante el curso del tratamiento, se recomienda la consulta inmediata con un hematólogo. FELBAMYL debe discontinuarse frente a cualquier evidencia de depresión de la médula ósea.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Deberán efectuarse **pruebas de función hepática** (TGO, TGP, bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento con FELBAMYL y cada 2 semanas durante el mismo. Los pacientes que presenten anomalías de la función hepática no deben ser tratados con felbamato. Si se detecta cualquier anomalía hepática durante el curso del tratamiento, FELBAMYL debe discontinuarse de inmediato y el monitoreo de la función hepática deberá mantenerse hasta que los valores retornen a lo normal.

8 5 8 4

Conductas e ideas suicidas

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser informados de que los DAEs, incluyendo FELBAMYL, aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta y avisar inmediatamente al médico ante la aparición o empeoramiento de signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento y/o surgimiento de comportamientos o pensamientos suicidas o de autodestrucción.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los datos sobre interacciones farmacológicas incluidos en esta sección se obtuvieron de estudios clínicos controlados y de estudios realizados en adultos con epilepsia, pero sanos en otros aspectos.

Uso Concomitante con Otros Agentes Antiepilépticos: (Ver Posología y Administración). La adición de FELBAMYL a otras DAE altera las concentraciones plasmáticas de equilibrio de las DAE.

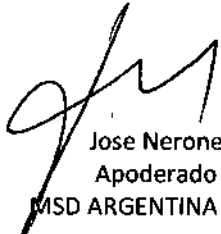
El cuadro siguiente resume el efecto de estas interacciones farmacológicas:

DAE administrada en forma concomitante	Concentración de DAE	Concentración de FELBAMYL*
Fenitoína	↑	↓
Valproato	↑	↔ [4]
Carbamazepina (CBZ) [3] CBZ epóxido	↓ ↑	↓
Fenobarbital	↑	↓

[3]: No se administró directamente, sino que constituye un metabolito activo de la carbamazepina.
[4]: Sin efecto significativo.

Efectos Específicos de FELBAMYL sobre Otras Drogas Antiepilépticas:

Fenitoína: FELBAMYL provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de equilibrio de la fenitoína. En 10 pacientes con epilepsia, sanos en otros aspectos, que recibieron fenitoína, la concentración plasmática mínima de equilibrio de la fenitoína (C_{min}) fue de 17 ± 5 mcg/ml. La C_{min} de equilibrio aumentó a 21 ± 5 mcg/ml cuando se coadministraron 1200 mg/día de felbamato. Al aumentar la dosis de felbamato a 1800 mg/día, seis de los sujetos aumentaron la C_{min} de equilibrio de la fenitoína a 25 ± 7 mcg/ml. Para mantener los niveles de fenitoína, reducir los efectos adversos y alcanzar la dosis de 3600 mg de felbamato diarios, fue necesario reducir la dosis de fenitoína aproximadamente un 40%, en


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

ocho de esos 10 sujetos. En un estudio clínico controlado, la reducción de la dosis de fenitoína en un 20% al iniciar el tratamiento con FELBAMYL, determinó concentraciones de fenitoína comparables a los niveles existentes con anterioridad a la administración de FELBAMYL.

Carbamazepina: FELBAMYL reduce las concentraciones plasmáticas de equilibrio de la carbamazepina y aumenta las concentraciones plasmáticas de equilibrio del epóxido de carbamazepina. En nueve sujetos con epilepsia, sanos en otros aspectos, que recibieron carbamazepina, la concentración mínima de equilibrio de la carbamazepina (Cmin) fue de 8 ± 2 mcg/ml. La Cmin en estado de equilibrio de la carbamazepina disminuyó un 31%, alcanzando 5 ± 1 mcg/ml, al adicionar felbamato en forma concomitante (3000 mg/día, dividido en tres dosis). La Cmin del estado de equilibrio del epóxido de carbamazepina aumentó un 57%, de $1,0 \pm 0,3$ a $1,6 \pm 0,4$ mcg/ml, al adicionar felbamato. En los estudios clínicos, se observaron cambios similares en los niveles de carbamazepina y de epóxido de carbamazepina.

Valproato: FELBAMYL provoca un aumento en las concentraciones plasmáticas de equilibrio del valproato. En cuatro sujetos con epilepsia que recibieron valproato, la concentración plasmática mínima de valproato durante el estado de equilibrio (Cmin) fue de 63 ± 16 mcg/ml. La Cmin de equilibrio aumentó a 78 ± 14 mcg/ml al administrar 1200 mg/día de felbamato en forma concomitante. Al aumentar la dosis de felbamato a 2400 mg/día, la Cmin de equilibrio del valproato aumentó a 96 ± 25 mcg/ml. Los valores correspondientes para las Cmin de valproato libre fueron 7 ± 3 , 9 ± 4 y 11 ± 6 mcg/ml, para 0, 1200, y 2400 mg/día de FELBAMYL, respectivamente. La razón entre las AUC de valproato no ligado y las AUC de valproato total fue de 11,1%, 13,0% y 11,5%, durante la administración concomitante de 0, 1200 y 2400 mg/día de FELBAMYL, respectivamente. Esto indica que la unión a las proteínas del valproato no varió significativamente al aumentar la dosis de FELBAMYL.

Fenobarbital: La coadministración de felbamato con fenobarbital determina un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenobarbital. En 12 voluntarios sanos en otros aspectos, de sexo masculino, que recibieron fenobarbital, la concentración plasmática mínima de equilibrio (Cmin) fue de 14,2 mcg/ml. La Cmin de equilibrio aumentó a 17,8 mcg/ml cuando se administró concomitantemente felbamato a la dosis de 2400 mg/día, durante una semana.

Clonazepan, vigabatrina, oxcarbazepina y lamotrigina: Aunque el felbamato a la dosis de 1200 mg cada 12 horas produjo cambios estadísticamente significativos en la farmacocinética de clonazepan, lamotrigina y vigabatrina, estos cambios fueron mínimos y no tuvieron relevancia clínica. No se observaron cambios en la farmacocinética del metabolito activo monohidroxilado de oxcarbazepina. Dado que no puede excluirse una interacción farmacodinámica del felbamato con cualquiera de estos agentes, el ajuste de la dosis debería basarse siempre en la respuesta clínica y la tolerancia.

Efectos de Otras Drogas Antiepilépticas sobre FELBAMYL

Fenitoína: La fenitoína duplica la depuración de FELBAMYL en el estado de equilibrio y, por lo tanto, la adición de fenitoína produce un descenso aproximado del 45% en las concentraciones mínimas de equilibrio de FELBAMYL, en comparación con la misma dosis de felbamato administrado como monoterapia.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Carbamazepina: La carbamazepina ocasiona un aumento aproximado del 50% en la depuración de FELBAMYL en el estado de equilibrio y, por lo tanto, la adición de carbamazepina determina un descenso aproximado del 40% en las concentraciones mínimas de equilibrio de FELBAMYL, en comparación con la misma dosis de felbamato administrado como monoterapia.

8 5 8 4

Valproato: Los datos disponibles sugieren que el valproato no ejerce un efecto significativo sobre la depuración de FELBAMYL en su estado de equilibrio. Por lo tanto, no cabe esperar que el uso concomitante de valproato ocasione efectos clínicos importantes sobre las concentraciones plasmáticas de FELBAMYL.

Fenobarbital: Parece que el fenobarbital puede reducir las concentraciones plasmáticas de felbamato. Se encontraron concentraciones plasmáticas de equilibrio de felbamato un 29% más bajas que las concentraciones promedio de un grupo de sujetos con epilepsia recientemente diagnosticada que también recibía 2400 mg de felbamato por día.


Efectos de los Antiácidos sobre FELBAMYL: El uso concomitante de antiácidos con una dosis de 2400 mg de FELBAMYL comprimidos, utilizado como monodroga, no modificó el grado y la velocidad de absorción del felbamato.

Efectos de la Eritromicina sobre FELBAMYL: La coadministración de eritromicina (1000 mg/día) durante 10 días no alteró los parámetros farmacocinéticos de C_{max}, C_{min}, AUC, Cl/kg o T_{max}, a las dosis diarias de felbamato de 3000 ó 3600 mg/d, en 10 sujetos con epilepsia, sanos en otros aspectos.

Efectos de FELBAMYL sobre los Anticonceptivos Orales Combinados de Dosis Baja: Un grupo de 24 mujeres voluntarias sanas, de raza blanca, no fumadoras, que venían siendo tratadas con un régimen de anticonceptivos orales conteniendo 30 mcg de etinilestradiol y 75 mcg de gestodeno durante por lo menos 3 meses, recibieron 2400 mg/día de felbamato desde la mitad del ciclo (día 15) hasta la mitad del ciclo (día 14), de dos ciclos consecutivos de anticonceptivos orales. El tratamiento con felbamato determinó una disminución del 42% en el AUC₀₋₂₄ de gestodeno, pero no se observaron efectos clínicamente pertinentes en los parámetros farmacocinéticos de etinilestradiol. Ninguna voluntaria demostró evidencias hormonales de ovulación, pero una voluntaria comunicó hemorragia intermenstrual durante el tratamiento con felbamato.

Efectos del Felbamato sobre el Citocromo P450: El felbamato parece ser tanto un inhibidor como un inductor moderado del sistema del citocromo P450 en el hombre. Por consiguiente, no es posible descartar la posibilidad de interacciones con aquellos productos que se metabolizan a través de este sistema enzimático hepático. Si bien se ha confirmado que el felbamato es un sustrato de CYP3A4 y CYP2E1, no cabe esperar consecuencias farmacocinéticas derivadas de la inhibición de estas vías menores.

Interacciones Farmacológicas con las Pruebas de Laboratorio: No existen interacciones conocidas de FELBAMYL con las pruebas de laboratorio comúnmente utilizadas.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



Interacciones farmacológicas con los alimentos: Los alimentos no afectan la velocidad y el grado de absorción de FELBAMYL.

Uso durante el embarazo: La incidencia de malformaciones no aumentó en comparación con el control de las crías de ratas o conejos que recibieron dosis de hasta 13,9 veces (ratas) y 4,2 veces (conejos) la dosis diaria en humanos sobre una base de mg/kg, o 3 veces (ratas) y menos de 2 veces (conejos) la dosis diaria en humanos sobre una base de 2 mg/m². Sin embargo, en ratas, se observó una disminución en el peso de las crías y un aumento de muertes de las crías durante la lactancia. La causa de estas muertes no se conoce. La dosis sin efecto para la mortalidad de las crías de rata fue de 6,9 veces la dosis humana sobre una base de mg/kg o 1,5 veces la dosis humana sobre una base mg/m².

La transferencia placentaria de felbamato ocurre en las crías de rata. Sin embargo, no hay estudios en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe ser usado durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Uso durante la lactancia: FELBAMYL se excreta en la leche humana. Se desconoce el efecto de la droga sobre los lactantes.

Uso en pediatría: No ha sido establecida la seguridad y eficacia del felbamato en niños, con excepción de los que presentan Síndrome de Lennox-Gastaut.


Uso en geriatría: No se realizaron estudios sistemáticos en pacientes geriátricos. Los estudios clínicos con FELBAMYL no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de modo diferente a los pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas informadas no detectaron diferencias entre las respuestas de los ancianos y las de los pacientes más jóvenes. En general, se deberán tomar precauciones antes de administrar el fármaco a los pacientes de edad avanzada, comenzando con el rango de dosis más baja, teniendo en cuenta que existen mayores posibilidades de deterioro del funcionalismo hepático, renal o cardíaco, y que los pacientes pueden presentar otras enfermedades o recibir otras terapias medicamentosas en forma concomitante.

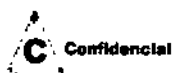
Uso en pacientes con disfunción renal: El felbamato debe ser utilizado con precaución en pacientes con disfunción renal. El tratamiento adyuvante con medicamentos que afecten las concentraciones plasmáticas de felbamato, especialmente las drogas antiépilépticas, puede justificar reducciones ulteriores en las dosis diarias de felbamato en pacientes con disfunción renal.

Abuso y dependencia

Abuso: El potencial de abuso no fue evaluado en los estudios en humanos.

Dependencia: Las ratas que recibieron dosis orales de felbamato 8,3 veces mayores que las recomendadas en humanos, seis días por semana, durante 5 semanas consecutivas, no presentaron signos de dependencia física, medidos por la pérdida de peso posterior al retiro de la droga el día 7 de cada semana.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



8 5 8 7

SOBREDOSIS

Cuatro sujetos recibieron, en forma inadvertida, FELBAMYL como terapia concomitante, en dosis que oscilaron de 5400 a 7200 mg/día, entre 6 y 51 días. Un sujeto que recibió 5400 mg/día como monoterapia durante 1 semana no reportó efectos adversos. Otro sujeto intentó suicidarse ingiriendo 12.000 mg de FELBAMYL en un período de 12 horas. Los eventos adversos observados fueron de naturaleza moderada a severa e incluyeron mareos, constipación, púrpura, cefalea, náuseas, vómitos, disminución de peso, fiebre, otitis media, somnolencia y taquicardia leve (100 latidos/min).

Como parte de la experiencia poscomercialización se informaron sobredosis de felbamato de hasta 40.000 mg. La gran mayoría de los pacientes se recuperó sin eventos notables. Los eventos adversos incluyeron ataxia, nistagmus, diplopía, agitación, cristaluria o coma. Se han comunicado casos fatales en pacientes que recibieron sobredosis de múltiples agentes, incluyendo FELBAMYL. No se han reportado muertes con posterioridad a la sobredosis de FELBAMYL solo. En caso de sobredosis se deberán emplear medidas generales de soporte. Se desconoce si el felbamato es dializable.

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

FELBAMYL Suspensión Oral 600mg / 5ml: Frascos conteniendo 230 ml.

FELBAMYL Comprimidos 600 mg: Envase conteniendo 40 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Suspensión oral: AGITAR BIEN LA SUSPENSIÓN ANTES DE USAR. Mantener el envase fuertemente cerrado.

Conservar entre 15°C y 30°C.

Comprimidos: Conservar por debajo de 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

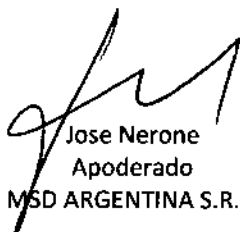
ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.543

FABRICADO EN: Schering-Plough Labo N.V., Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.

INDUSTRIA BELGA


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

 Confidencial


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605A) ~~CE~~ ~~VIENTOS~~

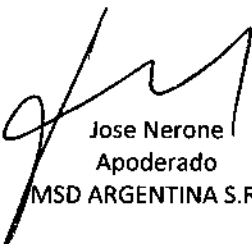
López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

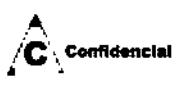
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: ...

S-CCDS-MK2152-ALL-122015

8 5 8 4


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.



MSD

8 5 | 8 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

FELBAMYL* (felbamato) no debe ser utilizado sin que previamente el profesional médico responsable de la prescripción haya explicado exhaustivamente al paciente o a su representante legal los riesgos que conlleva el uso de dicho producto y respondido todas las preguntas del paciente o su representante legal, recomendándose que la prescripción se efectúe después de que éste haya firmado el consentimiento informado.

INFORMACIÓN Y ADVERTENCIA IMPORTANTES


FELBAMYL* (felbamato) administrado solo o conjuntamente con otros fármacos puede originar alteraciones hemáticas potencialmente fatales ("anemia aplásica") y/o daño hepático potencialmente fatal. Estos efectos pueden llegar a manifestarse aun varios meses después de iniciado el tratamiento con la droga.

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Mi tratamiento (o el de mi hijo/a) con **FELBAMYL*** ha sido explicado personalmente por el Dr.

Los siguientes puntos informativos, entre otros, han sido específicamente expuestos y aclarados y he tenido la oportunidad de hacer todas las preguntas necesarias referidas a esta información:

1. Yo, (nombre del paciente o su representante legal), he sido informado y entiendo que **FELBAMYL*** es empleado para tratar ciertos tipos de crisis y mi médico me ha informado que yo (mi hijo/a) padezco (padece) este(os) tipo(s) de crisis.
2. He sido informado y entiendo que **FELBAMYL*** será empleado debido a que mis crisis (o las de mi hijo/a) no han respondido satisfactoriamente al tratamiento con otras drogas antiepilépticas.
3. He sido informado y entiendo que con el uso de **FELBAMYL*** puede haber un riesgo severo de que yo (mi hijo/a) pueda desarrollar anemia aplásica y/o insuficiencia hepática, siendo ambas afecciones potencialmente fatales.
4. He sido informado y entiendo que no hay pruebas de laboratorio que puedan predecir el riesgo de que yo (mi hijo/a) pueda llegar a padecer alguna de las afecciones antes mencionadas.
5. He sido informado y entiendo que antes de comenzar el tratamiento se deberá efectuar un control de laboratorio, que el mismo deberá ser repetido cada 2 semanas durante todo el tiempo que continúe la terapia y que en el caso de suspenderse la medicación, se deberán continuar con los controles hemáticos por lo menos durante 6 meses después de haber interrumpido el tratamiento. Estoy enterado que si bien estos exámenes hemáticos pueden ayudar a detectar el desarrollo de las afecciones arriba señaladas, existe la concreta posibilidad de que no lo puedan hacer hasta que se hubiese producido un daño severo y/o irreversible y aun fatal.
6. He sido informado y entiendo que en caso de que esté tomando otra droga antiepiléptica, el fabricante de **FELBAMYL*** recomienda que las dosis de estos otros fármacos sean disminuidas cuando se inicia el tratamiento con felbamato y si el médico tratante no la reduce, deberá explicarme el motivo(s) de tal decisión.


 Jose Nerone
 Apoderado
 MSD ARGENTINA S.R.L.




 Alejandro Balonas
 Có-Director Técnico
 MSD ARGENTINA S.R.L.



7. He sido informado y entiendo que debo comunicar en forma inmediata cualquier sintoma inusual al Dr. y que debo prestar especial atención a erupciones, hematomas, hemorragias, anginas, fiebre y/o oscurecimiento de la orina.

Por la presente, doy mi consentimiento expreso al Dr. a comenzar mi tratamiento (el tratamiento de mi hijo/a) con **FELBAMYL*** (o si el tratamiento con **FELBAMYL*** ya ha comenzado, a continuar con dicho tratamiento).

0584

.....
Firma del paciente, padre o tutor

.....
Fecha

Domicilio:

Teléfono:



DECLARACIÓN DEL MÉDICO

He explicado minuciosa y completamente al Sr. (Sra.) la naturaleza y el propósito del tratamiento con **FELBAMYL*** (felbamato) y los riesgos potenciales asociados con esta terapia. Asimismo, le he preguntado si tenía alguna duda respecto de este tratamiento o de sus riesgos y he respondido a todas sus preguntas de la manera más clara y completa. También doy fe de que he leído y comprendido la información para la prescripción que acompaña al producto.

.....
Firma del médico

.....
Fecha

Nota para el médico: Es recomendable que Ud. conserve una copia firmada de este consentimiento informado junto con la historia clínica del paciente.



Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

C Confidencial


Alejandro Balonas
Zo-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

FELBAMYL®

Felbamato

600 mg - Comprimidos

600 mg/5ml - Suspensión Oral

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

8 5 8 4

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, contiene información importante para usted.

- Por favor lea cuidadosamente el prospecto antes de que empiece a tomar su medicamento, incluso si usted está renovando su prescripción. Algo de la información del prospecto anterior puede haber cambiado.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

¿QUÉ ES FELBAMYL Y PARA QUE SE UTILIZA?

FELBAMYL® se utiliza como un medicamento anti-epiléptico.

FELBAMYL® no está indicado para ser utilizado en niños menores de cuatro años de edad.

FELBAMYL® está indicado para ser utilizado en adultos y en niños de 4 años de edad o mayores que tienen el síndrome de Lennox-Gastaut y en los cuales las crisis epilépticas no han sido controladas por otros medicamentos antiepilépticos relevantes.

FELBAMYL® se utiliza junto con otros medicamentos para controlar las crisis o convulsiones.

¿QUÉ DEBO SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR FELBAMYL®?

No tome FELBAMYL®:

- Si es alérgico al felbamato o a cualquiera de los demás componentes de FELBAMYL®.
- Si tiene antecedentes de problemas sanguíneos (tales como anemia, bajo recuento de células sanguíneas, sangrado, facilidad para sufrir moretones, infecciones frecuentes) o trastornos hepáticos (tales como ictericia [coloración amarilla de los ojos o de la piel] o hepatitis). Si ha tenido trastornos sanguíneos o hepáticos en el pasado, informe a su médico antes de comenzar a tomar FELBAMYL®.

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Advertencias y Precauciones:

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar *FELBAMYL*®:

- Si ha tenido una reacción inusual (tal como urticaria, sibilancia u otras dificultades respiratorias) a los comprimidos o a la solución oral, o a cualquiera de sus ingredientes.
- Si desarrolla erupción cutánea, fiebre, hinchazón de ojos, nariz o garganta, urticaria, busque inmediatamente asistencia médica.
- Asegúrese de estar bien hidratado y de beber mucho líquido cuando toma el medicamento para evitar los cálculos renales en la orina y para asegurarse de que sea eliminado de su sistema.
- Un pequeño número de pacientes en tratamiento con antiepilépticos tales como felbamato han tenido pensamientos de hacerse daño o de quitarse la vida a ellos mismos. Si en algún momento, usted tiene estos pensamientos, contacte inmediatamente a su médico.
- Si usted ha estado tomando *FELBAMYL*® u otro medicamento regularmente para controlar las crisis, no suspenda bruscamente su medicación sin que su médico se lo recomiende.

8 5 9 /

Pruebas de Laboratorio

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le indicará recuentos hematológicos frecuentes (cada 2 semanas) para supervisar su condición.

Niños y Adolescentes

Para niños y adolescentes que participan en el tránsito (por ej.: ciclismo), debe tenerse en cuenta que pueden producirse mareos y debilidad (Ver Conducción y Uso de Máquinas)

Otros medicamentos y *FELBAMYL*®

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o está por tomar otros medicamentos.

Asegúrese de que su médico sepa que está tomando otros medicamentos para controlar sus crisis, de manera que la dosis pueda ajustarse a sus necesidades.

FELBAMYL® puede interferir con la eficacia de anticonceptivos orales. Consulte a su médico si toma anticonceptivos orales.

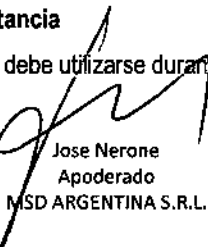
Si toma *FELBAMYL*® con otro medicamento antiepiléptico, usted puede notar un aumento en los eventos adversos. Consulte a su médico si un evento adverso se vuelve problemático.

FELBAMYL® con los alimentos y bebidas

FELBAMYL® no se ve afectado por los alimentos y se puede tomar con las comidas.

Embarazo y lactancia

FELBAMYL® no debe utilizarse durante el embarazo.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Si usted está embarazada o planea quedar embarazada, su médico le indicará si debe continuar tomando *FELBAMYL*®. *FELBAMYL*® no está recomendado en madres que están amamantando.

Si usted está amamantando a un bebé, su médico le indicará si debe continuar tomando *FELBAMYL*®.

Si usted está embarazada o amamantando, si piensa que puede estar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

0584

Conducción y uso de máquinas

No utilice ninguna herramienta o máquina. Si experimenta mareo o sensación de debilidad mientras toma este medicamento, no conduzca ni maneje maquinarias. Cuando *FELBAMYL*® es administrado a niños y adolescentes, tener en cuenta que también pueden producirse mareos y debilidad cuando participan del tránsito (por ej. ciclismo).

¿CÓMO DEBO TOMAR *FELBAMYL*®?

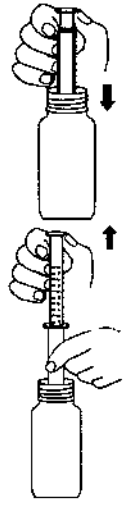
Siempre tome *FELBAMYL*® exactamente como le ha indicado su médico. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico.

¿CUÁNTO *FELBAMYL*® PUEDO TOMAR?

Su médico determinará la dosis correcta y el esquema de dosificación para usted o para su hijo. Durante las primeras semanas, su dosis puede tener que ser ajustada por el médico. Una vez que se establece la dosis, asegúrese de tomar el medicamento a la misma hora cada día. *FELBAMYL*® no se ve afectado por los alimentos y se puede tomar con las comidas.

Como tomar su dosis de *FELBAMYL*® Solución Oral

- Asegúrese de agitar bien la botella antes de medir cada dosis.
- La dosis para usted o para su hijo debe administrarse utilizando la jeringa de dosificación oral que se encuentra en el envase.

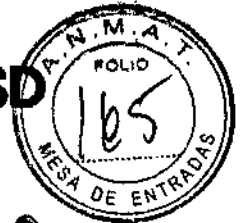
	<p>A. Inserte la jeringa de dosificación en la botella de <i>FELBAMYL</i>® Suspensión Oral.</p> <p>B. Mientras mantiene la punta en el líquido, tire del émbolo. A medida que la solución llene la jeringa, usted o su hijo podrán ir chequeando los números en el émbolo.</p> <p>C. Tirar del émbolo hasta que usted o su hijo puedan leer el número correcto de ml para la dosis que se está midiendo.</p> <p>D. Saque la jeringa de la botella y chequee que la cantidad correcta aparezca en la parte inferior de la jeringa. Si usted o su hijo, tienen demasiado poco o mucho medicamento, intenten de nuevo hasta lograr la cantidad correcta.</p>
---	---

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.

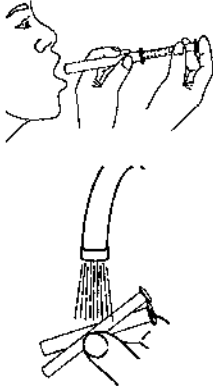


Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



8 5 8 4

	<p>Administración de la Solución Oral: Sostener la jeringa en su boca o en la boca de su hijo y libere la dosis en la boca empujando el émbolo. Trague la dosis.</p> <p>Lavado de la Jeringa: Desmunte la jeringa y lávela con agua después de cada uso.</p>
---	--

Si usted o su hijo toman más FELBAMYL® del que debieran, busque inmediatamente asistencia médica.

Si usted o su hijo se olvidan tomar FELBAMYL®, tome la dosis olvidada tan pronto como sea posible, a menos que sea casi el momento de la próxima dosis.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Es importante volver al esquema regular de dosificación lo antes posible.

Si usted o su hijo dejan de tomar FELBAMYL®

No discontinúe este medicamento sin la recomendación de su médico. La discontinuación repentina de los medicamentos antiepilépticos, incluyendo FELBAMYL®, puede resultar en un mayor riesgo de convulsiones.

Si tiene alguna otra pregunta acerca del uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

¿Qué efectos adversos puede tener FELBAMYL®?

Al igual que todos los medicamentos, FELBAMYL® puede causar efectos adversos aunque no todas las personas lo sufran.

FELBAMYL® ha sido asociado con casos raros de trastornos hepáticos y trastornos sanguíneos severos potencialmente peligrosos para la vida.

Consulte a su médico inmediatamente si experimenta:

- Cualquier síntoma inusual mientras toma FELBAMYL®, tales como: sangrado, hematomas, infecciones frecuentes, cansancio, ictericia (coloración amarilla de los ojos o de la piel), pérdida de peso, vómitos o dolor abdominal.
- Si usted tiene ampollas en la boca, nariz, ojos o formación de ampollas o descamación de la piel, dolores musculares o en las articulaciones, fiebre, salpullido, vómitos no controlados, hinchazón o estreñimiento.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



Efectos Adversos Frecuentes (pueden afectar 1 en 10 personas)

Pérdida de peso, pérdida del apetito, insomnio, sensación de sueño, inestabilidad al caminar, mareos, dolor de cabeza, cambios en la vista tales como visión doble o visión anormal, náuseas, vómitos, malestar estomacal, dolor abdominal, diarrea, cansancio.

Efectos Adversos Poco Frecuentes (pueden afectar 1 en 100 personas)

Nivel anormalmente bajo de fosfato en la sangre (hipofosfatemia), desórdenes del habla, depresión, estupor, ansiedad, erupción cutánea (salpullido), trastornos de la marcha.

Efectos Adversos Raros (pueden afectar 1 en 1000 personas)

Trastornos sanguíneos incluyendo trombocitopenia (disminución de las plaquetas), leucopenia (disminución de glóbulos blancos), neutropenia (disminución de glóbulos blancos) y anemia (disminución de glóbulos rojos). Puede haber combinaciones de estos trastornos incluyendo una disminución de los tres tipos juntos y una falla de la médula ósea para producir los tres tipos de células.

Aumento en la frecuencia de crisis (convulsiones), shock anafiláctico (reacción alérgica severa en todo el cuerpo), reacciones alérgicas severas que incluyen: ampollas en la boca, nariz, ojos y otras membranas mucosas.

(Síndrome de Stevens-Johnson, erupción bullosa), necrólisis epidérmica tóxica (formación de ampollas o descamación de la capa superior de la piel), dolor en músculos o articulaciones, fiebre.

Efectos Adversos Muy Raros (pueden afectar 1 en 10000 personas)

Estreñimiento, desorden hepático que pueden ser serio y puede incluir insuficiencia hepática fatal, cálculos renales en la orina.

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los niños demostraron un patrón similar de eventos adversos. Adicionalmente, se han observado, con frecuencia, infecciones del tracto respiratorio superior en niños; sin embargo, la relación con el tratamiento no es probable.

Información de los Eventos Adversos


Si tiene alguno de los eventos adversos, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye posibles efectos adversos no incluidos en este prospecto.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.


Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.




Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO SE PUEDE REPETIR SIN NUEVA RECETA.

8 5 8 4

*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*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.543

FABRICADO EN: **Schering-Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica.
INDUSTRIA BELGA

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE),
Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:.....

Jose Nerone
Apoderado
MSD ARGENTINA S.R.L.



Alejandro Balonas
Co-Director Técnico
MSD ARGENTINA S.R.L.