



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-93575132-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2021-93575132-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOTOSCANA FARMA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada FYCOMPA / PERAMPANEL Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERAMPANEL 2 mg, 4 mg, 6 mg y 8 mg; aprobada por Certificado N° 58945.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 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 Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BIOTOSCANA FARMA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada FYCOMPA / PERAMPANEL Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / PERAMPANEL 2 mg, 4 mg, 6 mg y 8 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-37824153-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37824063-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37823925-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37823847-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37823762-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37822386-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37822262-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37822144-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37822073-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37822025-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37821942-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37821883-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37821844-APN-DERM#ANMAT; IF-2023-37821787-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-37821710-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-37821482-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-37821654-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58945, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-93575132-APN-DGA#ANMAT

Js-nm

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 8 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 8 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 8 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 98 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

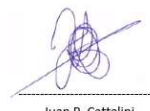
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 8mg 98u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:45:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:45:27 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 8 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 8 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 8 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 84 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

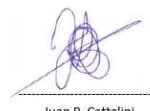
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 8mg 84u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:45:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:45:16 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 8 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 8 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 8 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 28 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakeha-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 8mg 28u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:44:59 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:45:00 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 6 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 6 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 6 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 98 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

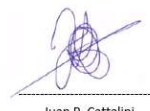
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 6mg 98u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:44:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:44:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 6 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 6 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 6 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 84 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 6mg 84u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:44:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:44:37 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 6 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 6 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 6 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 28 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 6mg 28u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:40:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:40:25 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 4 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 4 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 98 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 4mg 98u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:40:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:40:04 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 4 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 4 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 84 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

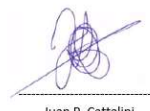
**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "CNP".

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Juan P. Cattalini".

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 4mg 84u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:40 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 4 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 4 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 28 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 4mg 28u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:24 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 2 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 2 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 2 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 98 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD. CERTIFICADO N° 58.945

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakeha-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 2mg 98u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:39:13 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

**Fycompa®
Perampanel 2 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral**

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 2 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 2 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

PRESENTACIÓN:

Caja con 28 comprimidos recubiertos

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD. CERTIFICADO N° 58.945**

Vencimiento:

Lote:



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195, Japón.
Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido
Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización:

EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT SEC 2mg 28u

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:57 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Fycompa®
Perampanel 8 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral
Biotoscana Farma S.A.**

**L:
V:**



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT PRIM 8mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:45 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Fycompa®
Perampanel 6 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral
Biotoscana Farma S.A.**

**L:
V:**



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT PRIM 6mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:36 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Fycompa®
Perampanel 4 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral
Biotoscana Farma S.A.**

**L:
V:**



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT PRIM 4mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:25 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:26 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO

**Fycompa®
Perampanel 2 mg
Comprimidos recubiertos
Vía oral
Biotoscana Farma S.A.**

**L:
V:**



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 ROT PRIM 2mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Fycompa®

Perampanel 2 mg- 4 mg- 6 mg- 8 mg

Comprimidos recubiertos

Vía Oral

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido de 2 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 2 mg

Excipientes:

Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de 4 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 4 mg

Excipientes:

Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 6 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 6 mg



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Excipientes:

Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 8 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 8 mg

Excipientes:

Núcleo: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Antiepiléptico.

Código ATC: N03AX22

INDICACIONES:**Crisis de inicio parcial**

FYCOMPA está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes a partir de los 4 años de edad con epilepsia.

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

FYCOMPA está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes de más de 12 años de edad con epilepsia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**Mecanismo de acción**

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Perampanel es un antagonista no competitivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico) en las neuronas postsinápticas. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central e interviene en diversos trastornos neurológicos causados por una sobreexcitación neuronal.

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

Efectos farmacodinámicos

Rendimiento psicomotor

En un estudio realizado con voluntarios sanos para evaluar los efectos de los comprimidos de FYCOMPA en el rendimiento psicomotor utilizando una batería de evaluaciones estándar, entre las que se incluyó conducción simulada, las dosis diarias únicas y múltiples de 4 mg de FYCOMPA no produjeron deterioro en las tareas psicomotoras simples, en la capacidad para conducir, ni en la coordinación sensomotora. Las dosis únicas y múltiples de 8 mg y 12 mg produjeron deterioro en el rendimiento psicomotor en relación con la dosis administrada. La capacidad para conducir se vio perjudicada luego de la administración de dosis de 12 mg de FYCOMPA, pero la estabilidad postural no resultó significativamente dañada. La prueba de rendimiento volvió a los valores basales dos semanas después de interrumpir las dosis de FYCOMPA.

Interacciones con el alcohol

En el estudio antes mencionado (vea **Rendimiento Psicomotor**), cuando FYCOMPA se administró a sujetos sanos que recibieron alcohol hasta alcanzar una concentración en sangre de 80-100 mg/100 ml, se observó deterioro del rendimiento psicomotor simple después de recibir dosis únicas de 4 a 12 mg, y después de 21 días de recibir dosis múltiples de 12 mg/día. Los efectos de FYCOMPA de en tareas complejas, tal como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos de deterioro del



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

alcohol FYCOMPA aumentó los efectos del alcohol en las tareas que requieren un estado de alerta y vigilia, y también aumentó los niveles de enfado, confusión y depresión.

Potencial para prolongar el intervalo QT

En un estudio controlado con placebo del intervalo QT, en sujetos sanos a los que se les administró Perampanel, no se observó evidencia clínicamente significativa de prolongación del intervalo QT con dosis de 6 o 12 mg (es decir que el límite superior del intervalo de confianza de 95% para el mayor QTc corregido en la línea basal y ajustado con el placebo se mantuvo por debajo de 10 mseg). Las exposiciones observadas con la dosis de 12 mg en este estudio no cubrieron las exposiciones esperadas en pacientes con insuficiencia hepática que recibían dosis superiores a los 6 mg/día. Cuando se administró a las dosis más altas recomendadas (12 mg), Perampanel no prolongó el intervalo QTc a ningún valor clínicamente relevante.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de Perampanel resultó similar en sujetos sanos, en pacientes con crisis de inicio parcial, y en pacientes con crisis tónico-clónica generalizada primaria. La vida media de Perampanel es de alrededor de 105 horas, de manera que el estado estable se alcanza a las 2-3 semanas. El AUC de Perampanel aumentó en forma proporcional a la dosis tras la administración de comprimidos de Perampanel en dosis únicas de 0,2-12 mg y en dosis múltiples de 1-12 mg una vez al día.

Las propiedades farmacocinéticas de Perampanel son similares cuando se utilizan en monoterapia o como terapia adyuvante para el tratamiento de las crisis de inicio parcial (en ausencia de inductores moderados o potentes del CYP3A4).

Absorción

Perampanel se absorbe fácilmente tras la administración oral sin indicios de un metabolismo de primer paso marcado. El tiempo medio para alcanzar la concentración



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

pico ($t_{m\acute{a}x}$) osciló entre 0,5 a 2,5 horas en condiciones de ayuno. La administración conjunta de los comprimidos de FYCOMPA con alimentos de alto contenido graso no impactó en la exposición total (AUC_{0-inf}) de Perampanel y redujo la concentración plasmática pico ($C_{m\acute{a}x}$) de Perampanel en 11%-40%. La $t_{m\acute{a}x}$ se demoró en aproximadamente 1-3 horas en comparación con la administración en ayunas.

Distribución

Los datos de los estudios *in vitro* indican que, en un rango de concentración de 20 a 2000 ng/ml, Perampanel se une a las proteínas plasmáticas en un 95-96%, en especial a la albúmina y a la α -1-gluco proteína ácida. La relación de Perampanel entre la sangre y el plasma es de 0,55-0,59.

Metabolismo

Perampanel se metaboliza de forma extensa mediante oxidación primaria y glucuronidación posterior. El metabolismo oxidativo primario está mediado por CYP3A4/5 y, en menor grado, por CYP1A2 y CYP2B6, en base a los resultados de los estudios *in vitro* utilizando enzimas recombinantes de CYPs humanas y microsomas hepáticos humanos. Otras enzimas CYP también pueden estar involucradas.

Tras la administración de Perampanel radiomarcado, el fármaco sin modificar representó el 74-80% de la radioactividad total en el sistema circulatorio, mientras que solo se observaron cantidades mínimas de los metabolitos de Perampanel en el plasma.

Eliminación

Después de la administración de un comprimido de Perampanel radiomarcado a 8 sujetos ancianos sanos, el 22% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y el 48% en las heces. La radioactividad 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,



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

el $t_{1/2}$ promedio de Perampanel fue de 105 horas. El aclaramiento aparente de Perampanel en sujetos sanos y pacientes fue de aproximadamente 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 emparejados en base a los datos demográficos. La exposición total (libre y unida a proteínas) (AUC_{0-inf}) de Perampanel fue 50% mayor en sujetos con insuficiencia hepática leve y más del doble (2,55 veces) en sujetos con insuficiencia hepática moderada en comparación con los controles sanos. El AUC_{0-inf} de Perampanel libre en sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada fue 1,8 veces y 3,3 veces mayor, respectivamente, que la registrada en los controles sanos emparejados. El $t_{1/2}$ fue prolongado en los sujetos con insuficiencia hepática leve (306 vs. 125 horas) y moderada (295 vs. 139 horas). Perampanel no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

Insuficiencia renal

No se ha evaluado formalmente la farmacocinética de Perampanel en pacientes con insuficiencia renal. Se llevó a cabo un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial que recibieron comprimidos de FYCOMPA de hasta 12 mg/día en ensayos clínicos controlados con placebo. Los resultados indican que el aclaramiento aparente de Perampanel se redujo en un 27% en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50-80 ml/min) en comparación con los pacientes con una función renal normal (aclaramiento de creatinina >80 ml/min), con un correspondiente aumento del 37% en el AUC. Teniendo en cuenta la superposición sustancial en la exposición entre los pacientes con valores levemente alterados y los pacientes con valores normales, no se requiere ajustar la dosis en



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

pacientes con insuficiencia renal leve. Perampanel no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa ni en pacientes que reciben hemodiálisis (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias que recibieron comprimidos de FYCOMPA en ensayos clínicos controlados con placebo, el aclaramiento aparente de Perampanel en las mujeres fue un 18% inferior (0,54 l/h) que en los hombres (0,66 l/h). No se requieren ajustes de dosis en relación con el sexo.

Pacientes pediátricos

En un análisis farmacocinético poblacional de FYCOMPA realizado con sujetos sanos y pacientes pediátricos y adultos con convulsiones de inicio parcial, que incluyó 123 niños de 4 años a menos de 12 años, 226 adolescentes de 12 años a menos de 18 años y 1912 adultos de 18 años y mayores, no se encontró ningún efecto significativo de la edad o el peso corporal sobre el aclaramiento de Perampanel.

Pacientes de edad avanzada

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, que recibieron comprimidos de FYCOMPA en ensayos clínicos controlados con placebo, no se encontró ningún efecto significativo de la edad en el aclaramiento aparente de Perampanel (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES**).

Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, que incluyó a 614 caucásicos, 15 negros,



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

4 japoneses, 4 indios americanos/nativos de Alaska, 79 chinos y otros 108 asiáticos, tratados con comprimidos de FYCOMPA en ensayos clínicos controlados con placebo, no se encontró ningún efecto significativo de la raza en el aclaramiento aparente de Perampanel. No se requieren ajustes de dosis en relación con la raza.

Estudios de interacciones con otros medicamentos

Evaluación *in vitro* de las interacciones con otros medicamentos

Enzimas metabolizadoras de medicamentos

En microsomas hepáticos humanos, el Perampanel a una concentración de 30 $\mu\text{mol/l}$, alrededor de 10 veces la $C_{\text{máx}}$ en estado estable a la dosis de 12 mg, tuvo un efecto inhibitorio débil en las enzimas CYP2C8, CYP3A4, UGT1A9 y UGT2B7. Perampanel no inhibió las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A6 hasta una concentración de 30 $\mu\text{mol/l}$.

En comparación con los controles positivos (entre ellos Fenobarbital y Rifampicina), se encontró que Perampanel induce de forma débil el CYP2B6 (30 $\mu\text{mol/l}$) y CYP3A4/5 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) en hepatocitos humanos cultivados. Perampanel también induce a las enzimas UGT1A1 (≥ 3 $\mu\text{mol/l}$) y UGT1A4 (30 $\mu\text{mol/l}$). Perampanel no induce a la enzima del CYP1A2 a concentraciones de hasta 30 $\mu\text{mol/l}$.

Transportadores

Los estudios *in vitro* demuestran que Perampanel no es un sustrato o un inhibidor significativo de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y 1B3, de los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1, 2, 3 y 4, de los transportadores de cationes orgánicos (OCT) 1, 2 y 3 y de los transportadores de eflujo, la glucoproteína P y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Evaluación *in vivo* de interacciones con otros medicamentos

Interacción con otros antiepilépticos (FAEs)



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Efecto de la administración concomitante de fármacos antiepilépticos (FAEs) en FYCOMPA:

- Carbamazepina: Como inductor de las enzimas del CYP, la Carbamazepina aumentó el aclaramiento de Perampanel. En estado estable, la administración de Carbamazepina a 300 mg dos veces al día a sujetos sanos redujo la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-inf} de la dosis de 2 mg de Perampanel en 26% y 67%, respectivamente. El $t_{1/2}$ de Perampanel se redujo de 56,8 horas a 25 horas. En los estudios clínicos de crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, un análisis farmacocinético poblacional indicó que el AUC del Perampanel se redujo en un 64% en los pacientes que recibían Carbamazepina en comparación con el AUC reportado en pacientes que no recibían un FAE inductor de enzimas (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION** y **PRECAUCIONES: Interacciones**).
- Oxcarbazepina: En los estudios clínicos de crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, un análisis farmacocinético poblacional indicó que el AUC del Perampanel se redujo en un 48% en los pacientes que recibían Oxcarbazepina en comparación con los pacientes que no recibían un FAE inductor de enzimas (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION** y **PRECAUCIONES: Interacciones**).
- Eslicarbazepina: La Eslicarbazepina es estructuralmente similar a la oxcarbazepina y, por lo tanto, también puede reducir las concentraciones plasmáticas de Perampanel cuando se administra en forma concomitante.
- Fenitoína: En los estudios clínicos de crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, un análisis farmacocinético poblacional indicó que el AUC del Perampanel se redujo en un 43% en los pacientes que recibían fenitoína en comparación con los pacientes que no recibían un FAE inductor de enzimas (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACION** y **PRECAUCIONES: Interacciones**).



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- Fenobarbital y Primidona: En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (con 40 pacientes coadministrados con Fenobarbital y 9 pacientes coadministrados con Primidona), no se observó ningún efecto en el AUC de Perampanel. No se descarta que el Fenobarbital y la Primidona puedan afectar moderadamente al Perampanel.
- Topiramato: El análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias indicó que el AUC de Perampanel se redujo en aproximadamente un 19% en pacientes que recibían Topiramato en comparación con los pacientes que no recibían un FAE inductor de enzimas.
- Otros FAEs: El análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias indicó que Clobazam, Clonazepam, Lamotrigina, Levetiracetam, Valproato, y Zonisamida no afectan el aclaramiento de Perampanel.
- Otros inductores potentes de CYP3A (como la Rifampicina y la Hierba de San Juan) pueden aumentar considerablemente el aclaramiento y reducir las concentraciones plasmáticas del Perampanel.

Efecto de FYCOMPA en FAEs administrados en forma concomitante:

La administración de comprimidos de FYCOMPA de hasta 12 mg/día no afectó significativamente el aclaramiento de Clonazepam, Levetiracetam, Fenobarbital, Fenitoína, Topiramato, o Zonisamida en base al análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial en los estudios clínicos FYCOMPA. tuvo un efecto estadísticamente significativo en el aclaramiento de Carbamazepina, Clobazam, Lamotrigina, y Ácido Valproico, pero los aumentos en el aclaramiento de estos fármacos fueron inferiores al 10% en todos los casos con las dosis más altas evaluadas (12 mg/día). La administración conjunta de FYCOMPA redujo el aclaramiento de Oxcarbazepina en un 26% y aumentó sus concentraciones. No se midieron las



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

concentraciones del metabolito 10-monohidroxi (MHD), el metabolito activo de la oxcarbazepina.

Estudios de interacciones fármaco-fármaco con otros medicamentos

Efecto de otros medicamentos en FYCOMPA:

- Ketoconazol: La administración concomitante de una dosis única de 1 mg de Perampanel con una dosis diaria de 400 mg de Ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, durante 8 días a sujetos sanos, prolongó el $t_{1/2}$ de Perampanel en un 15% (67,8 vs. 58,4 horas) y aumentó el AUC_{0-inf} en un 20%.
- Anticonceptivos: La $C_{máx}$ y el AUC_{0-72h} de Perampanel no se vieron afectados cuando se administró una dosis de 6 mg de Perampanel a mujeres sanas durante 21 días de forma concomitante con un anticonceptivo oral combinado conteniendo Etinilestradiol 30 μ g y Levonorgestrel 150 μ g.

Efecto de FYCOMPA en otros medicamentos:

- Midazolam: El Perampanel administrado en dosis de 6 mg una vez al día durante 20 días redujo el AUC_{0-inf} y la $C_{máx}$ de Midazolam (un sustrato de CYP3A4) en un 13% y un 15%, respectivamente, en sujetos sanos.
- Anticonceptivos: La administración conjunta a mujeres sanas de una dosis diaria de 4 mg de Perampanel con 30 μ g de Etinilestradiol y 150 μ g de Levonorgestrel durante 21 días no alteró la $C_{máx}$ ni el AUC_{0-24h} del Etinilestradiol ni del Levonorgestrel. En otro estudio, se administró una dosis del anticonceptivo oral después de 21 días de recibir dosis diarias de 12 mg o de 8 mg de FYCOMPA a mujeres sanas. La dosis de 12 mg de FYCOMPA no alteró el AUC_{0-24h} de Etinilestradiol pero redujo su $C_{máx}$ en un 18%, y también redujo la $C_{máx}$ y el AUC_{0-24h} del Levonorgestrel en un 42% y un 40%, respectivamente. La dosis de 8 mg de FYCOMPA no tuvo un efecto significativo en la $C_{máx}$ ni en el AUC_{0-24h} de Etinilestradiol y Levonorgestrel, observándose una reducción en el AUC_{0-24h} de Levonorgestrel (9% promedio) (vea **PRECAUCIONES: Interacciones**).



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- Levodopa: Los comprimidos de Perampanel administrados a sujetos sanos en dosis de 4 mg una vez al día durante 19 días, no afectaron la $C_{m\acute{a}x}$ ni el AUC_{0-inf} de la Levodopa.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología para las crisis de inicio parcial

Monoterapia o tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de FYCOMPA en adultos y pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores, es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis con un intervalo semanal como mínimo, en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 a 12 mg/día, aunque algunos pacientes pueden responder a la dosis de 4 mg/día. Con las dosis más altas de 12 mg/día hay una mayor reducción de las crisis que con la dosis de 8 mg/día, pero puede haber un aumento de eventos adversos.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Tratamiento adyuvante

La dosis inicial recomendada de FYCOMPA en adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores, es de 2 mg administrada por vía oral una vez al día al acostarse. Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad, con un intervalo semanal como mínimo.

La dosis de mantenimiento recomendada es de 8 mg/día al acostarse. 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.



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Se recomienda ajustar la dosis con el uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4, entre los que se incluyen ciertos fármacos antiepilépticos (FAEs).

Modificaciones posológicas con el uso concomitante de inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4

Los inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4, entre ellos los antiepilépticos inductores de enzimas (Carbamazepina, Fenitoína, Oxcarbazepina), pueden disminuir los niveles plasmáticos de FYCOMPA (vea **PRECAUCIONES: Interacciones**). Por lo tanto, en pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores que reciben estos fármacos inductores de enzimas en forma concomitante, la dosis inicial recomendada de FYCOMPA es de 4 mg/día administrada por vía oral al acostarse.

Se puede aumentar la dosis en incrementos de 2 mg/día conforme a la respuesta clínica y la tolerabilidad individual, con un intervalo semanal como mínimo. No se estableció la dosis de mantenimiento en los ensayos clínicos. La dosis más alta estudiada con antiepilépticos inductores concomitantes fue de 12 mg/día.

Cuando inductores moderados o potentes de la enzima CYP3A4 son introducidos o suspendidos del régimen de tratamiento del paciente, éste debería ser estrechamente monitoreado para evaluar la respuesta clínica y tolerabilidad. Podría ser necesario ajustar la dosis de FYCOMPA.

Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, la dosis inicial de FYCOMPA es de 2 mg/día. Podrá aumentarse en incrementos de 2 mg/día a intervalos de 2 semanas como mínimo. La dosis máxima diaria recomendada 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 de FYCOMPA en pacientes con insuficiencia hepática severa (vea **PRECAUCIONES: Estudios Clínicos**).



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

FYCOMPA puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse un ajuste más lento de la dosis, en base a la respuesta clínica y tolerabilidad. No se recomienda el uso de FYCOMPA en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis (vea **PRECAUCIONES**).

Información posológica para pacientes de edad avanzada

Durante el ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo (vea **PRECAUCIONES**).

Población pediátrica

El médico decidirá que dosis y concentración se podrá utilizar en los niños basándose en el peso y la edad para llegar a la posología correspondiente.

Dimensiones de los comprimidos recubiertos:

	2mg	4mg	6mg	8mg
Diámetro	Aprox. 6,6 mm	Aprox. 8,1 mm	Aprox. 8,1 mm	Aprox. 8,1 mm
Espesor	Aprox. 3,1 mm	Aprox. 4,2 mm	Aprox. 4,2 mm	Aprox. 4,2 mm

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad sobre alguna sustancia activa o de algún excipiente de la fórmula.

ADVERTENCIAS

Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se observaron reacciones adversas relacionadas con conductas agresivas y hostiles en el 12% y el 20% de los pacientes seleccionados al azar para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y de 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 6% reportado en los pacientes que recibieron el placebo. Estos efectos se consideraron relacionados con


Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.


Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

la dosis y en general aparecieron dentro de las 6 primeras semanas de tratamiento, aunque se observaron nuevos eventos durante más de 37 semanas. Los pacientes tratados con FYCOMPA experimentaron mayor cantidad de reacciones adversas de agresión y hostilidad que fueron serias, severas y que obligaron a reducir la dosis o a interrumpir o suspender el tratamiento con mayor frecuencia en este grupo que en el grupo tratado con el placebo.

En general, en los ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, se reportaron eventos neuropsiquiátricos con mayor frecuencia en los pacientes tratados con FYCOMPA que en los que recibieron el placebo. Estos eventos, que incluyeron irritabilidad, agresión, ira y ansiedad, ocurrieron en el 2% o en un porcentaje aún mayor en los pacientes tratados con FYCOMPA y con el doble de la frecuencia que en los tratados con el placebo. Otros síntomas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con FYCOMPA que en el grupo tratado con el placebo fueron: beligerancia, labilidad afectiva, agitación y agresión física. Algunos de estos eventos fueron serios y con amenaza de vida. Se observaron signos de ideación y/o conductas suicidas en el 0,1% de los 4.368 pacientes tratados con FYCOMPA en los estudios clínicos abiertos controlados, incluidos los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia. También se reportaron casos de ideación y/o conductas suicidas en los informes post-comercialización en pacientes tratados con FYCOMPA.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con crisis epiléptica de inicio parcial, estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos previos, comportamiento agresivo previo, o uso concomitante de medicamentos asociados con hostilidad y agresión. Algunos pacientes experimentaron empeoramiento de sus condiciones psiquiátricas preexistentes. Los pacientes con trastornos psicóticos activos y trastornos afectivos recurrentes fueron excluidos de los estudios clínicos. La asociación de alcohol y FYCOMPA empeoró significativamente el humor e incrementó la ira. Los pacientes que tomen FYCOMPA deben evitar el uso de alcohol (vea **PRECAUCIONES: Interacciones**).



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Se observaron eventos psiquiátricos y de comportamiento serios similares en los estudios clínicos realizados con pacientes con crisis tónico-clónica generalizada primaria.

Entre los voluntarios sanos tratados con FYCOMPA, los eventos psiquiátricos observados incluyeron paranoia, euforia, agitación, ira, cambios en el estado mental y desorientación/confusión.

En los estudios con pacientes que no presentaban epilepsia, los eventos psiquiátricos observados con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Perampanel que en los tratados con el placebo incluyeron: desorientación, creencias ilusorias y paranoia. En estudios post-comercialización, se reportaron eventos psicóticos (psicosis aguda, alucinaciones, creencias ilusorias, paranoia) y delirium o síndrome confusional agudo (delirio, estado de confusión, desorientación, dificultad para memorizar) en pacientes tratados con FYCOMPA (vea **REACCIONES ADVERSAS**).

Los pacientes, las personas encargadas de cuidar su salud y el grupo familiar, deberán saber que FYCOMPA puede aumentar el riesgo de sufrir eventos psiquiátricos. Los pacientes deberán monitorearse durante el tratamiento y durante al menos 1 mes después de administrada la última dosis de FYCOMPA, y en especial cuando estén recibiendo dosis más altas y durante las primeras semanas de tratamiento (período de titulación) o cuando se requiere un aumento en la dosis. La dosis de FYCOMPA deberá reducirse si se presentan dichos síntomas y suspenderse en forma permanente si los síntomas psiquiátricos o trastornos de comportamiento persisten o empeoran y someterse a una evaluación psiquiátrica.

Ideación y conducta suicida

Los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido FYCOMPA aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en los pacientes tratados con estos fármacos por cualquier indicación. Por lo tanto, los pacientes tratados con un FAE deberán monitorearse para detectar la presencia o el empeoramiento de la depresión,



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en su estado de ánimo o comportamiento.

El análisis de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y tratamiento adyuvante) de 11 FAEs diferentes, indicó que los pacientes aleatorizados para recibir uno de los FAEs en estudio tuvieron aproximadamente el doble del riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7) de presentar pensamientos o conductas suicidas en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. En estos estudios, que tuvieron una duración media de 12 semanas de tratamiento, la incidencia estimada de ideario o conducta suicida entre los 27.863 pacientes tratados con un FAE fue de 0,43%, en comparación con el 0,24% registrado entre los 16.029 pacientes tratados con el placebo; estos valores representan un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se informaron 4 suicidios entre los pacientes tratados con el fármaco en los estudios clínicos y ninguno entre los tratados con el placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión acerca de los efectos de la droga sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de pensamientos o conducta suicida con FAEs se observó tan pronto como una semana después del inicio del tratamiento con FAEs y persistió durante todo el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida fue por lo general consistente entre los fármacos en los datos analizados. El descubrimiento de un aumento en el riesgo con FAEs de varios mecanismos de acción en distintas indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAEs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (entre 5 y 100 años de edad) en los estudios clínicos analizados.

La **Tabla 1** muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todos los FAEs evaluados.



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Tabla 1. Riesgo por indicación para los fármacos antiepilépticos (FAEs) utilizados en los análisis combinados

Indicación	Pacientes tratados con placebo, con eventos cada 1000 pacientes	Pacientes tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con FAEs/ Incidencia en pacientes tratados con el placebo	Diferencia de Riesgo: Pacientes adicionales tratados con FAEs, con eventos cada 1000 pacientes.
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o conducta suicida fue más alto en los estudios clínicos para epilepsia que en los estudios clínicos para trastornos psiquiátricos u otros tipos de trastornos, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares entre las indicaciones para la epilepsia y las indicaciones para los trastornos psiquiátricos.

Cualquiera que considere recetar FYCOMPA cualquier otro FAE deberá evaluar el riesgo de pensamientos o conducta suicidas y el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan FAEs están asociadas a morbilidad y mortalidad y a un mayor riesgo de sufrir pensamientos o conductas suicidas. En caso de que surgieran pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta deberá considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad tratada.

Efectos neurológicos

Mareos y trastornos de la marcha

FYCOMPA causó aumentos relacionados con la dosis en los eventos relacionados con mareos y trastornos de la marcha o la coordinación (vea **REACCIONES ADVERSAS**). En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis de inicio parcial, se notificaron mareos y vértigo en el 35% y el 47% de los pacientes aleatorizados para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 10% de los pacientes tratados con el placebo.



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Los eventos relacionados con los trastornos de la marcha (ataxia, marcha anormal, trastornos en el equilibrio y coordinación anormal) se reportaron en el 12% y el 16% de los pacientes aleatorizados para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

Estas reacciones adversas ocurrieron mayormente durante la etapa de titulación de dosis y provocaron la suspensión del tratamiento en el 3% de los pacientes tratados con FYCOMPA frente al 1% reportado en los pacientes tratados con el placebo.

Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

Somnolencia y Fatiga

FYCOMPA causó aumentos dependientes de la dosis en eventos relacionados con fatiga y somnolencia (incluyendo: fatiga, astenia y letargia).

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 16% y el 18% de los pacientes aleatorizados para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron somnolencia frente al 7% de los pacientes que recibieron el placebo. En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, el 12% y el 15% de los pacientes aleatorizados para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, reportaron eventos relacionados con fatiga, frente al 5% de los pacientes que recibieron el placebo. Los eventos relacionados con somnolencia o fatiga causaron la suspensión del tratamiento en el 2% de los pacientes tratados con FYCOMPA y en el 0,5% de los pacientes tratados con el placebo. Los pacientes de edad avanzada tenían un riesgo mayor de sufrir estas reacciones adversas en relación a los adultos jóvenes y los pacientes pediátricos.

En los estudios clínicos controlados, en pacientes con crisis convulsivas de inicio parcial, estas reacciones adversas se observaron mayormente durante la etapa de



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

titulación de dosis. Dichas reacciones adversas también se observaron en el estudio clínico realizado en pacientes con crisis epiléptica tónico-clónica generalizada primaria.

Reducción del riesgo

Quienes prescriban el fármaco deberán advertir a los pacientes que eviten desarrollar actividades peligrosas que requieren un alto grado de alerta mental, tales como conducir automóviles u operar maquinarias, hasta no saber qué efecto causará FYCOMPA en su organismo. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), como somnolencia y sedación, cuando FYCOMPA se usa con otros medicamentos con propiedades sedantes debido a los posibles efectos aditivos.

Caídas

Se ha reportado un incremento del riesgo de caídas, que en algunos casos causaron lesiones graves tales como golpes en la cabeza y fracturas de huesos, en pacientes medicados con FYCOMPA (con o sin crisis epiléptica concurrente). En los estudios clínicos controlados en pacientes con crisis de inicio parcial, las caídas se reportaron en el 5% y el 10% de los pacientes que fueron aleatorizados para recibir FYCOMPA en dosis de 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron el placebo. Las caídas se consideraron graves y llevaron a la interrupción del tratamiento con mayor frecuencia en los pacientes tratados con FYCOMPA que en los tratados con el placebo. Los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de padecer caídas en comparación con los adultos jóvenes o los pacientes pediátricos.

Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) / Hipersensibilidad multiorgánica



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

La reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica, se ha asociado al uso de antiepilépticos, incluido FYCOMPA. El DRESS puede ser mortal o poner en riesgo la vida del paciente. En general el síndrome de DRESS se presenta con fiebre, erupción cutánea, linfadenopatía y/o hinchazón facial, en asociación con el compromiso de otros órganos y sistemas, tales como la hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis, que a veces se asemeja a una infección viral aguda. Con frecuencia también se ha observado eosinofilia. Debido a que este trastorno es variable en su expresión, puede involucrar a otros sistemas de órganos aquí no mencionados. Es importante señalar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden aparecer incluso cuando la erupción cutánea no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, los pacientes deben ser evaluados en forma inmediata. FYCOMPA deberá suspenderse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Suspensión de fármacos antiepilépticos

Existe la posibilidad de que aumente la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con este trastorno cuando los fármacos antiepilépticos se suspenden en forma abrupta. FYCOMPA tiene una vida media de aproximadamente 105 horas, de manera que aún en caso del cese abrupto del fármaco, los niveles en sangre disminuyen en forma gradual. En ensayos clínicos de pacientes con epilepsia FYCOMPA se suspendió sin reducción de la dosis. Si bien un menor número de pacientes sufrieron crisis después de la suspensión del fármaco, los datos no fueron suficientes como para permitir cualquier recomendación asociada a los regímenes apropiados de suspensión de fármacos. En general, con antiepilépticos se recomienda retirar la dosis en forma gradual, pero si la suspensión es en respuesta a una reacción adversa, puede considerarse la suspensión inmediata del fármaco.

PRECAUCIONES



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Interacciones

Anticonceptivos

El uso concomitante de 12 mg/día de FYCOMPA redujo la exposición de Levonorgestrel en aproximadamente un 40%. El uso de FYCOMPA con anticonceptivos que contienen Levonorgestrel puede reducir la eficacia de dichos fármacos. Se recomienda utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional (vea **PRECAUCIONES**).

Inductores potentes y moderados de la enzima CYP3A4

El uso concomitante de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 (entre los que se incluyen la Carbamazepina, la Fenitoína o la Oxcarbazepina) con FYCOMPA, redujo los niveles plasmáticos de Perampanel en aproximadamente 50-67%. Las dosis iniciales de FYCOMPA deberán aumentarse en presencia de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Cuando estos inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 se añaden o retiran del régimen de tratamiento del paciente, se deberá monitorear cuidadosamente al paciente para observar su respuesta clínica y tolerabilidad. Podrá ser necesario ajustar la dosis de FYCOMPA (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Alcohol y otros depresores del SNC

El uso de FYCOMPA en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede aumentar la depresión del SNC. Un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos demostró que los efectos de FYCOMPA en tareas complejas, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol. Además, la administración de múltiples dosis de 12 mg/día de aumentó los niveles de alcohol como para interferir en los períodos de vigilia/alerta, y también aumentó los niveles de ira, confusión y depresión. Estos efectos también pueden observarse cuando FYCOMPA se usa en combinación con otros



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

depresores del SNC. Deberá tenerse especial cuidado cuando FYCOMPA se administra en combinación con estos agentes. Los pacientes deberán limitar su actividad hasta tener experiencia con el uso concomitante de depresores del SNC (como benzodiazepinas, narcóticos, barbitúricos, antihistamínicos sedantes). Se aconseja que los pacientes no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si FYCOMPA afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogénesis

Perampanel se administró por vía oral a ratones (1, 3, 10 o 30 mg/kg/día) y a ratas (10, 30 o 100 mg/kg/día en los machos; 3, 10 o 30 mg/kg/día en las hembras) por hasta 104 semanas. No hubo evidencia de tumores relacionados con el medicamento en ninguna de las especies. Las exposiciones plasmáticas de Perampanel (AUC) con las dosis más altas estudiadas fueron inferiores a las registradas en humanos con dosis de 8 mg/día.

Mutagénesis

Perampanel tuvo resultados negativos en el Test de Ames y en el ensayo de linfoma de ratón TK, realizados *in vitro*, y en el ensayo de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Deterioro de la fertilidad

En ratas hembras y machos administrados con Perampanel (en dosis orales de 1, 10 o 30 mg/kg/día) antes y durante el apareamiento y hasta el día 6 de gestación en las hembras, no se observaron efectos claros sobre la fertilidad. Se observaron ciclos estrales prolongados e irregulares con todas las dosis administradas, pero en particular con la dosis máxima tolerada. Las exposiciones plasmáticas de Perampanel (AUC) con todas las dosis fueron inferiores que las registradas en humanos con dosis de 8 mg/día.

Embarazo



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Resumen del riesgo

No existen datos adecuados para evaluar el riesgo asociado con el uso del fármaco en mujeres embarazadas. En los estudios con animales, Perampanel produjo embriotoxicidad en ratas y conejas preñadas con dosis clínicamente relevantes. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente. Se desconoce el riesgo de fondo de defectos de nacimiento importantes y aborto en la población indicada.

Se recomienda su uso solo cuando los beneficios superan los riesgos para el feto.

Datos

Datos con animales

La administración oral de Perampanel (1, 3 o 10 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis aumentó las alteraciones viscerales (divertículos intestinales) con todas las dosis estudiadas; se observó toxicidad materna con dosis medias y altas. En un estudio con variación de dosis, con dosis orales altas (10, 30 o 60 mg/kg/día) se observó embrioletalidad y reducción del peso corporal fetal con las dosis medias y altas estudiadas. La dosis más baja estudiada (1 mg/kg/día) es similar a una dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m^2).

Tras la administración oral de Perampanel (1, 3 o 10 mg/kg/día) a conejas preñadas durante la organogénesis, se observa embrioletalidad y toxicidad materna con las dosis medias y altas estudiadas; la dosis que no afecta el desarrollo embriofetal en los conejos (1 mg/kg/día) corresponde a aproximadamente 2 veces la dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m^2).

La administración oral de Perampanel (1, 3 o 10 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia causó muertes en crías y fetos (asociadas con toxicidad materna) y un retraso en la maduración sexual en machos y hembras con las dosis más altas estudiadas. No se observaron efectos sobre las mediciones neuroconductuales ni en la función reproductiva en las crías. La dosis que no afecta el desarrollo pre y postnatal en



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

las ratas (1 mg/kg/día) es similar a la dosis administrada en humanos de 8 mg/día en base al área de superficie corporal (mg/m²).

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay datos relativos a la presencia de Perampanel en la leche materna, los efectos en el niño lactante, o los efectos del fármaco en la producción de leche. Perampanel y/o sus metabolitos están presentes en la leche de ratas, y se detectan a concentraciones superiores a las del plasma materno.

Deberán considerarse los beneficios en el desarrollo y en la salud de los niños lactantes junto con la necesidad clínica del tratamiento para la madre y los potenciales efectos adversos del fármaco sobre el niño lactante o los que procedan de la enfermedad subyacente de la madre.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

El uso de FYCOMPA puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen Levonorgestrel. Las mujeres que tomen FYCOMPA y estén utilizando un anticonceptivo que contenga Levonorgestrel, deberán utilizar un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento con FYCOMPA y durante un mes después de finalizado el mismo (vea **Estudios de interacciones con otros medicamentos**).

Empleo en pediatría

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial se han establecido en pacientes pediátricos de 4 años de edad y mayores.

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA en pacientes de 12 años de edad y mayores se estableció mediante tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, que incluyeron 72 pacientes pediátricos entre 12 y 16 años de edad expuestos a FYCOMPA. El uso de FYCOMPA para el tratamiento de las



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos de 4 años de edad y menos de 12 años de edad está respaldado por la evidencia de estudios adecuados y bien controlados de FYCOMPA en pacientes de 12 años de edad y mayores con convulsiones de inicio parcial, datos farmacocinéticos de pacientes adultos y pediátricos, y datos de seguridad en 225 pacientes pediátricos de 4 años de edad y menos de 12 años tratados con FYCOMPA.

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA para el tratamiento complementario de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos de 12 años de edad y mayores se establecieron en un solo ensayo (n = 164) multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó 11 pacientes pediátricos de 12 a 16 años de edad expuestos a FYCOMPA. Otros 6 pacientes fueron tratados con FYCOMPA en la extensión abierta del estudio.

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de FYCOMPA para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos menores de 4 años o para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Datos de animales más jóvenes:

La administración oral de Perampanel (1, 3, 3/10/30 mg/kg/día; con la dosis alta aumentada en los días 28 y 56 del período postnatal) en ratas jóvenes durante 12 semanas, iniciada en el día 7, produjo reducción del peso corporal, reducción del crecimiento, trastorno neuroconductual (desempeño en el laberinto de agua y habituación de la respuesta de sobresalto a un estímulo acústico) con dosis medias y bajas, y retraso de maduración sexual con dosis altas. Con todas las dosis se observaron síntomas en el SNC [actividad reducida, falta de coordinación y actos reflejos involuntarios (como rascado en exceso)], muerte de las crías, reducción del reflejo extensor de las patas traseras y disminución de la fuerza de agarre de las patas traseras. Los efectos en el peso corporal de las crías, en el crecimiento de las crías, y en el reflejo extensor de las patas traseras, el deterioro de la respuesta conductual en el laberinto de



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

agua y de la respuesta de sobresalto, persistieron después de interrumpir la dosis. No se identificó ninguna dosis que no afectara el desarrollo postnatal en este estudio.

La administración oral de Perampanel (1, 5, 5/10 mg/kg/día; con la dosis alta aumentada en el día 56 del periodo postnatal) a perros jóvenes durante 33 semanas, iniciada en el día 42, produjo síntomas en el SNC [falta de coordinación, actos reflejos involuntarios (como rascado en exceso, desorientación espacial, y/o marcha atáxica)] con todas las dosis estudiadas.

Empleo en ancianos

Los estudios clínicos de FYCOMPA no incluyeron un número suficiente de pacientes de ≥ 65 como para determinar la eficacia y seguridad de FYCOMPA en la población de edad avanzada. Teniendo en cuenta que personas de edad avanzada tienen más probabilidad de padecer reacciones adversas, la titulación de dosis debe realizarse lentamente en pacientes de 65 años o más (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**).

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Insuficiencia hepática

No se recomienda el uso de FYCOMPA en pacientes con insuficiencia hepática severa, y se aconseja ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. FYCOMPA debe utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal moderada, y la titulación de la dosis debe ser lenta. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes que reciben hemodiálisis (vea **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN** y **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**).



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Estudios clínicos

Crisis de inicio parcial

La eficacia de FYCOMPA en las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, fue estudiada en pacientes que no estaban siendo adecuadamente controlados, y que estaban recibiendo de 1 a 3 FAEs en forma concomitante, en 3 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, controlados con placebo (estudios 1, 2 y 3) realizados con pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad y mayores). Todos los estudios tuvieron un período basal inicial de 6 semanas, durante el cual se requirió que los pacientes tuvieran más de cinco crisis convulsivas para poder ser aleatorizados. El período basal fue seguido por un período de tratamiento de 19 semanas, que consistió en una fase de titulación de 6 semanas y una fase de mantenimiento de 13 semanas. Los pacientes en estos 3 estudios habían sufrido de epilepsia durante un tiempo medio de aproximadamente 21 años, con una frecuencia basal promedio de crisis convulsivas que oscilaba entre 9 y 14 crisis en 28 días. Durante los estudios, más del 85% de los pacientes tomaban 2 o 3 FAEs en forma concomitante con o sin estimulación vagal concurrente, y aproximadamente el 50% recibían al menos un FAE inductor de CYP3A4, una enzima crítica en el metabolismo de FYCOMPA (es decir: Carbamazepina, Oxcarbazepina o Fenitoína), causando una reducción significativa en la concentración sérica de FYCOMPA.

Cada estudio evaluó el placebo y la administración de dosis múltiples de FYCOMPA (vea la **Figura 1**). Durante el período de titulación en los tres estudios, los pacientes del grupo tratado con FYCOMPA recibieron una dosis inicial de 2 mg una vez al día, que luego se aumentó en incrementos semanales de 2 mg por día hasta alcanzar la dosis final. Los pacientes que experimentaron reacciones adversas intolerables debieron reducir la dosis hasta el nivel de dosis previamente tolerada.

El criterio de valoración primario en los estudios 1, 2 y 3 fue el porcentual de cambios registrados en la frecuencia de crisis convulsivas cada 28 días durante el período de tratamiento, en comparación con el período basal. El criterio para la importancia estadística fue: $p < 0,05$. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la



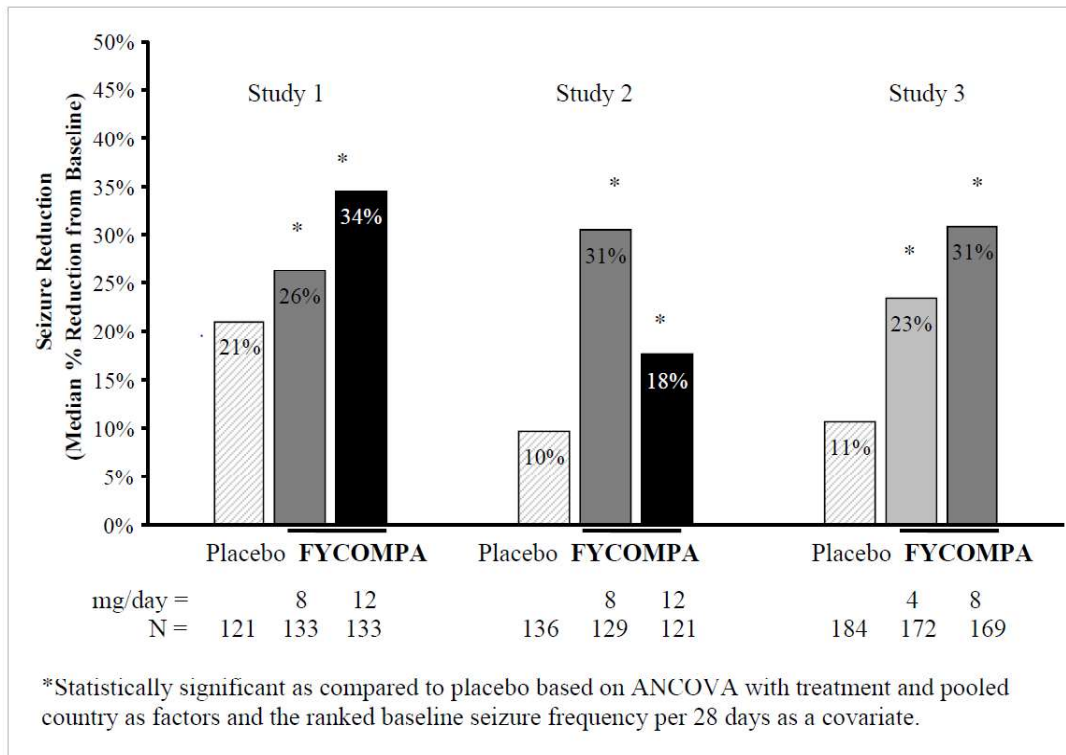
Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

frecuencia de crisis convulsivas con dosis de 4 a 12 mg por día. La respuesta a la dosis fue aparente con 4 a 8 mg, registrándose una leve reducción adicional en la frecuencia con la dosis de 12 mg por día.

Figura 1. Reducción porcentual promedio en la frecuencia de crisis convulsivas cada 28 días a partir de la línea basal hasta el inicio del período de tratamiento.



Las **Tablas 2 y 3** presentan un análisis que combina datos procedentes de los 3 estudios, agrupando a los pacientes de acuerdo a si recibían o no tratamiento concomitante con fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAEs) (Carbamazepina, Oxcarbazepina o Fenitoína). El análisis reveló un efecto sustancialmente reducido en presencia de dichos inductores.

Tabla 2. Reducción porcentual promedio en la frecuencia de crisis en los Estudios Combinados (estudios 1, 2 y 3) en base a la presencia o ausencia de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAEs) administrados en forma concomitante (Carbamazepina, Oxcarbazepina y Fenitoína)^a

Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

	Sin FAEs inductores enzimáticos		Con FAEs inductores enzimáticos	
	Placebo (%)	FYCOMPA (%)	Placebo (%)	FYCOMPA (%)
2 mg/día	16	23	14	16
4 mg/día	16	22	14	33
8 mg/día	19	45	12	24
12 mg/día	19	54	9	22

^a Se excluyeron los pacientes de la región de América Latina debido a una interacción en tratamiento significativa por región debido a la alta respuesta al placebo.

Tabla 3. Tasa de respondedores en los Estudios Combinados (estudios 1, 2 y 3) en base a la presencia o ausencia de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAEs) administrados en forma concomitante (Carbamazepina, Oxcarbazepina y Fenitoína)^{a,b}

	Sin FAEs inductores enzimáticos		Con FAEs inductores enzimáticos	
	Placebo (%)	FYCOMPA (%)	Placebo (%)	FYCOMPA (%)
2 mg/día	19	26	18	20
4 mg/día	19	35	18	26
8 mg/día	17	45	19	32
12 mg/día	15	54	21	33

^a Se excluyeron los pacientes de la región de América Latina debido a una interacción en tratamiento significativa por región debido a la alta respuesta al placebo.

^b Proporción de pacientes con al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis convulsivas.

La **Figura 2** muestra la proporción de pacientes con diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento a partir de la línea basal, en los tres estudios. Los pacientes que experimentaron un aumento en la frecuencia de crisis se indican a la izquierda del gráfico como “worse”. Los pacientes que experimentaron una reducción en la frecuencia de crisis se indican en el resto de las categorías.

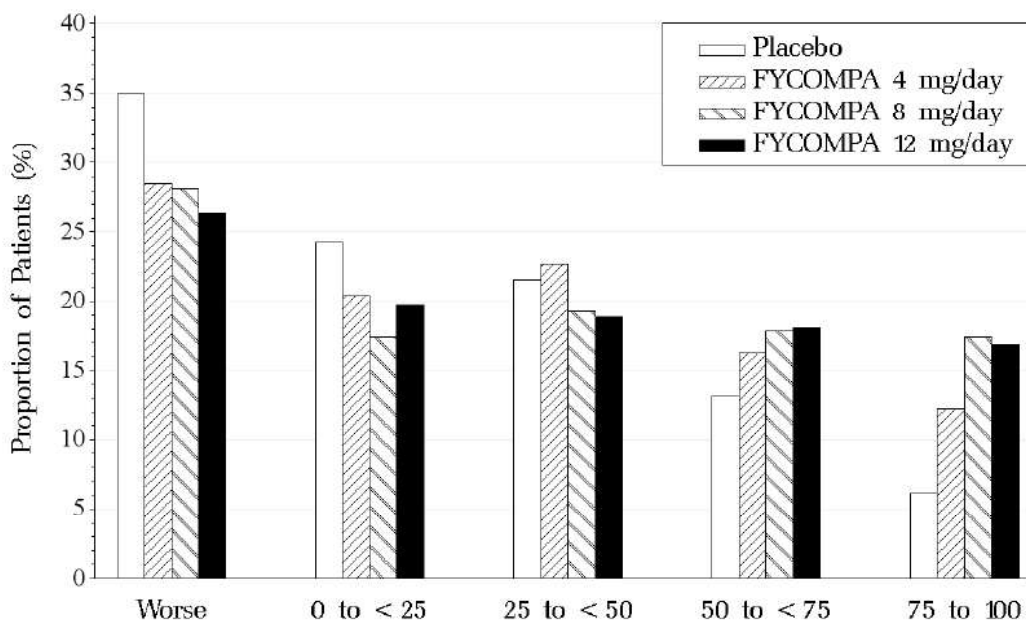
Figura 2. Proporción de pacientes que exhibieron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento a partir de la línea basal, en los tres estudios.



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Los porcentajes de pacientes que consiguieron una reducción del 50% o más en la frecuencia de crisis fueron de 19%, 29%, 35% y 35% para el placebo, 4, 8 y 12 mg, respectivamente.

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

La eficacia de FYCOMPA como terapia adyuvante en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia idiopática generalizada que experimentan crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, se determinó en un estudio multicéntrico aleatorizado de doble ciego, controlado con placebo (estudio 4) conducido en 78 sitios en 16 países. Los pacientes elegibles que se encontraran recibiendo una dosis estable de 1 a 3 FAEs, experimentando al menos 3 crisis tónico-clónicas generalizadas primarias durante el período basal de 8 semanas, fueron aleatorizados para el grupo de FYCOMPA o el grupo de placebo. Se analizó la eficacia en 162 pacientes FYCOMPA N=81, placebo N=81] que recibieron medicación y al menos una evaluación de crisis convulsiva post-tratamiento. Los pacientes fueron sometidos a titulación de dosis durante 4 semanas hasta recibir una dosis de 8 mg por día o hasta la dosis más alta tolerada y recibieron tratamiento por un período adicional de 13 semanas con el último nivel de dosis

Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

alcanzado la finalizar el periodo de titulación. El período total de tratamiento fue de 17 semanas. El medicamento en estudio se administró una vez por día.

El criterio de valoración primario fue el porcentual de cambios registrados desde la línea de base en la frecuencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas primarias en 28 días durante el período de tratamiento en comparación con el período basal. El criterio para la importancia estadística fue: $p < 0,05$. La **Tabla 4** muestra los resultados de este estudio. Se observó una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de crisis convulsivas con FYCOMPA en comparación con el placebo.

Tabla 4. Reducción porcentual promedio en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias a partir de la línea basal en el Estudio 4

	Placebo (N=81)	FYCOMPA 8 mg (N=81)
Reducción porcentual durante el tratamiento	38	76 ^a

^a P-valor comparado con el placebo: $< 0,0001$. Estadísticamente significativo en comparación con el placebo en base al rango ANCOVA con el tratamiento y la región como los factores y el rango de base de la frecuencia de crisis durante 28 días como covariante.

La **Figura 3** indica la proporción de pacientes con porcentuales diferentes de reducción en las crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas primarias durante la fase de mantenimiento a partir de la línea basal. Los pacientes que experimentaron un aumento en la frecuencia de crisis se indican a la izquierda del gráfico como “worse”. Los pacientes que experimentaron una reducción en la frecuencia de crisis se indican en el resto de las categorías.

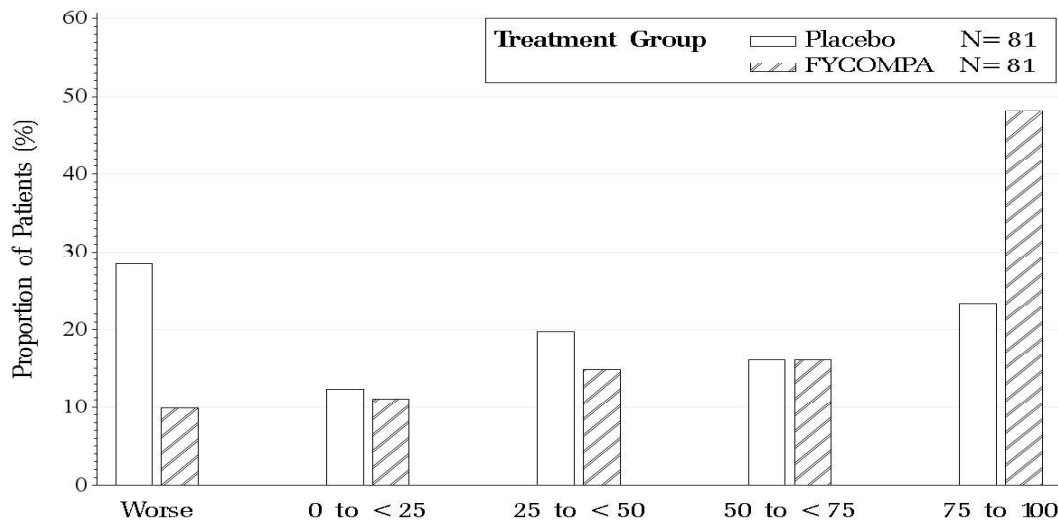
Figura 3. Proporción de pacientes que exhibieron diferentes reducciones porcentuales durante la fase de mantenimiento a partir de la línea basal, en la frecuencia de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas primarias.



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

El uso de FYCOMPA en combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC), como el alcohol, puede aumentar la depresión del SNC. Un estudio de interacción farmacodinámica en sujetos sanos demostró que los efectos de FYCOMPA en tareas complejas, como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos del propio alcohol. La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de FYCOMPA aumenta los niveles de alcohol como para interferir en los períodos de vigilia/alerta, y también aumenta los niveles de ira, confusión y depresión. Estos efectos también pueden observarse cuando FYCOMPA se usa en combinación con otros depresores del SNC. Deberá tenerse especial cuidado cuando FYCOMPA se administra en combinación con estos agentes. Los pacientes deberán limitar su actividad hasta tener experiencia con el uso concomitante de depresores del SNC (como benzodiazepinas, narcóticos, barbitúricos, antihistamínicos sedantes). Se debe aconsejar a los pacientes que no conduzcan, ni utilicen máquinas complejas ni realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que sepan si FYCOMPA afecta su capacidad para realizar estas actividades.

Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen a continuación y en otras partes del prospecto:

- Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves (vea **ADVERTENCIAS**).
- Ideación y conducta suicida (vea **ADVERTENCIAS**).
- Efectos neurológicos (vea **ADVERTENCIAS**).
- Caídas (vea **ADVERTENCIAS**).
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) / Hipersensibilidad multiorgánica (vea **ADVERTENCIAS**).

Experiencia de ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Crisis de inicio parcial

(12 años o mayores)

Un total de 1.038 pacientes tratados con FYCOMPA (2, 4, 8 o 12 mg una vez al día) constituyó la población de seguridad en el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo (estudios 1, 2 y 3) en pacientes con crisis de inicio parcial. Aproximadamente el 51% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 35 años.

Pacientes pediátricos (4 a <12 años de edad)

En dos estudios en pacientes pediátricos de 4 a <12 años con epilepsia, un total de 225 pacientes recibieron FYCOMPA con 110 pacientes expuestos durante al menos 6 meses, y 21 pacientes durante al menos 1 año. Las reacciones adversas en pacientes pediátricos 4 a <12 años de edad fueron similares a las observados en pacientes de 12 años y mayores.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco



Cinthia Natali Papiccio
ApoDERADA
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

En los estudios clínicos controlados (estudios 1, 2 y 3), el índice de suspensión del fármaco como resultado de una reacción adversa fue del 3%, 8% y 19% en pacientes aleatorizados para recibir FYCOMPA a las dosis recomendadas 4 mg, 8 mg y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la suspensión del fármaco ($\geq 1\%$ en el grupo tratado con 8 mg o 12 mg de FYCOMPA y con mayor frecuencia que en el grupo placebo), fueron: mareos, somnolencia, vértigo, agresión, ira, ataxia, visión borrosa, irritabilidad y disartria (vea **ADVERTENCIAS**).

Reacciones adversas más frecuentes

La **Tabla 5** muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en $\geq 2\%$ de los pacientes con crisis de inicio parcial en los ensayos clínicos controlados (estudios 1, 2 y 3) en el grupo tratado con 12 mg de FYCOMPA y con mayor frecuencia que en el grupo tratado con el placebo (en orden descendiente de frecuencia para el grupo que recibió la dosis de 12 mg).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con las dosis observadas en pacientes que recibieron FYCOMPA en dosis de 8 mg o 12 mg ($\geq 4\%$ y que ocurrieron con una frecuencia al menos 1% mayor que en el grupo del placebo) incluyeron: mareos (36%), somnolencia (16%), fatiga (10%), irritabilidad (9%), caídas (7%), náuseas (7%), ataxia (5%), trastornos del equilibrio (4%), marcha anormal (4%), vértigo (4%) y aumento de peso (4%). Para casi todas las reacciones adversas, los índices fueron mayores en el grupo tratado con 12 mg, y llevaron con mayor frecuencia a la reducción o suspensión de la dosis.

Tabla 5. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis de inicio parcial (estudios 1, 2 y 3) [Reacciones observadas en $\geq 2\%$ de pacientes del grupo tratado con la dosis más alta de FYCOMPA (12 mg) y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo].

	Placebo	FYCOMPA
--	---------	---------



Cinthia Natali Papiccio
 Apoderada
 Biotoscana Farma S.A.

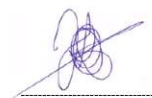


Juan P. Cattalini
 MN 16556 MP 20462
 Director Técnico
 Biotoscana Farma S.A.

	n=442 (%)	4 mg n=172 (%)	8 mg n=431 (%)	12 mg n=255 (%)
Mareos	9	16	32	43
Somnolencia	7	9	16	18
Cefalea	11	11	11	13
Irritabilidad	3	4	7	12
Fatiga	5	8	8	12
Caídas	3	2	5	10
Ataxia	0	1	3	8
Náuseas	5	3	6	8
Vértigo	1	4	3	5
Dolor de espalda	2	2	2	5
Disartria	0	1	3	4
Ansiedad	1	2	3	4
Visión borrosa	1	1	3	4
		FYCOMPA		
	Placebo n=442 (%)	4 mg n=172 (%)	8 mg n=431 (%)	12 mg n=255 (%)
Trastornos en la marcha	1	1	4	4
Aumento de peso	1	4	4	4
Tos	3	1	1	4
Infecciones en el tracto respiratorio superior	3	3	3	4
Vómitos	3	2	3	4
Hipersomnia	0	1	2	3
Ira	<1	0	1	3
Agresión	1	1	2	3
Trastornos el equilibrio	1	0	5	3
Diplopía	1	1	1	3
Lesión en la cabeza	1	1	1	3
Hipostesia	1	0	0	3
Dolor en las extremidades	1	0	2	3
Constipación	2	2	2	3
Mialgia	2	1	1	3
Coordinación anormal	0	1	<1	2
Euforia	0	0	<1	2
Estado de confusión	<1	1	1	2
Hiponatremia	<1	0	0	2



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Lesión en las extremidades	<1	1	1	2
Estado de ánimo alterado	<1	1	<1	2
Artralgia	1	0	3	2
Astenia	1	1	2	2
Contusión	1	0	2	2
Deterioro de la memoria	1	0	1	2
Dolor musculoesquelético	1	1	1	2
Dolor orofaríngeo	1	2	2	2
Parestesia	1	0	1	2
Edema periférico	1	1	1	2
Laceraciones en la piel	1	0	2	2

Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Un total de 81 pacientes tratados con FYCOMPA 8 mg una vez al día constituyó la población de seguridad en el ensayo controlado con placebo entre los pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (estudio 4). Aproximadamente el 57% de los pacientes eran mujeres, y la edad promedio fue de 27 años.

En el estudio clínico de pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (estudio 4), el perfil de reacciones adversas fue similar al notificado en los estudios clínicos de pacientes con crisis de inicio parcial (Estudios 1, 2 y 3).

La **Tabla 6** muestra la incidencia de reacciones adversas observadas en pacientes tratados con FYCOMPA 8 mg ($\geq 4\%$ y aún mayor que en el grupo de placebo) en el estudio 4. Las reacciones adversas más frecuentes entre los pacientes tratados con FYCOMPA ($\geq 10\%$ y aún mayor que en el placebo) fueron: mareos (32%), fatiga (15%), cefalea (12%), somnolencia (11%) e irritabilidad (11%).

Las reacciones adversas que llevaron con mayor frecuencia a la suspensión de la dosis en pacientes que recibían FYCOMPA 8 mg ($\geq 2\%$ y aún mayor que en el placebo) fueron: vómitos (2%) y mareos (2%).

Tabla 6. Reacciones adversas en ensayos combinados controlados con placebo en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (estudio 4) [Reacciones observadas en $\geq 4\%$ de los pacientes del grupo tratado con FYCOMPA y con mayor frecuencia que en el grupo del placebo].



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

	Placebo n=82 (%)	FYCOMPA 8 mg n=81 (%)
Mareos	6	32
Fatiga	6	15
Cefalea	10	12
Somnolencia	4	11
	Placebo n=82 (%)	FYCOMPA 8 mg n=81 (%)
Irritabilidad	2	11
Vértigo	2	9
Vómitos	2	9
Aumento de peso	4	7
Contusión	4	6
Náuseas	5	6
Dolor abdominal	1	5
Ansiedad	4	5
Infección del tracto urinario	1	4
Distensión muscular	0	4
Trastornos del equilibrio	1	4
Erupción cutánea	1	4

Aumento de peso

Se observó aumento de peso con FYCOMPA.

En estudios clínicos controlados de crisis de inicio parcial, los pacientes adultos tratados con FYCOMPA aumentaron un promedio de 1,1 kg (2,5 lbs) en comparación con un promedio de 0,3 kg (0,7 lbs) en adultos tratados con el placebo con una exposición media de 19 semanas. El porcentaje de adultos que aumentaron al menos un 7% y un 15% de su peso corporal basal, en el grupo tratado con FYCOMPA fue de 9,1% y 0,9%, respectivamente, en comparación con el 4,5% y el 0,2% de los pacientes tratados con el placebo, respectivamente. Se recomienda controlar el peso de los pacientes.



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

También se observaron aumentos similares de peso en los pacientes adultos y pediátricos tratados con FYCOMPA en el estudio clínico de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Valores elevados de triglicéridos

Se observaron aumentos en los valores de triglicéridos con el uso de FYCOMPA.

Comparación de sexo y raza

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de eventos adversos en relación con el sexo.

Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

Experiencia de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de FYCOMPA. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Dermatológicas: Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) (vea **ADVERTENCIAS**).
- Psiquiátricas: psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria (vea **ADVERTENCIAS**).

SOBREDOSIS, ABUSO Y DEPENDENCIA:

Abuso

El abuso de drogas de prescripción médica es el consumo no terapéutico intencional de un medicamento para obtener un efecto fisiológico o psicológico. La adicción a las drogas, que se desarrolla después del abuso reiterado de una droga, se caracteriza por



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

un fuerte deseo de consumir una droga a pesar de sus consecuencias nocivas, la dificultad para controlar su consumo, la priorización del consumo a otras actividades u obligaciones, el aumento de la tolerancia y a veces un cuadro de abstinencia física. El abuso de drogas y la adicción a las drogas difieren de la dependencia física (por ejemplo, el abuso puede no estar acompañado de dependencia física).

Se realizaron estudios sobre el potencial abuso de drogas en humanos para evaluar el abuso potencial de FYCOMPA (8 mg, 24 mg y 36 mg) en comparación con Alprazolam C-IV (1,5 mg y 3 mg), y Ketamina C-III oral (100 mg) en usuarios de drogas múltiples en un contexto recreativo. Las dosis supra-terapéuticas de FYCOMPA 24 y 36 mg produjeron respuestas de “euforia” que fueron similares a las registradas con 100 mg de Ketamina 100 mg y 3 mg de Alprazolam. Para dosis “altas”, los 24 mg y 36 mg de FYCOMPA produjeron respuestas similares a las registradas con 100 mg de Ketamina y significativamente más altas a las respuestas observadas con ambas dosis de Alprazolam en una escala visual analógica (VAS). “El efecto placentero o eufórico de la droga” (Drug Liking en inglés), “la magnificación de los efectos placenteros” (Overall Drug Liking en inglés) y “la necesidad de volver a consumir” (Take Drug Again en inglés) de FYCOMPA fueron estadísticamente menores que en el caso de la Ketamina 100 mg. Además, para los “efectos nocivos de la droga” (Bad Drug Effects en inglés), las dosis de 24 mg y 36 mg de FYCOMPA produjeron respuestas significativamente más altas a las registradas con 100 mg de Ketamina. En el caso de la “sedación”, las dosis de 24 mg y 36 mg de FYCOMPA produjeron respuestas similares a las observadas con 3 mg de Alprazolam y más altas que las registradas con 100 mg de Ketamina.

Adicionalmente, en las mediciones de VAS relacionadas con fenómenos disociativos tales como “flotar”, “alucinar” y “desconectarse”, las dosis supra-terapéuticas de FYCOMPA produjeron respuestas similares a 100 mg de Ketamina y más altas que las observadas con las dos dosis de Alprazolam estudiadas. Debido a la somnolencia, varios sujetos omitieron datos en relación con la $T_{m\acute{a}x}$ de FYCOMPA. Los datos antes descritos pueden representar una subestimación de los efectos de FYCOMPA. La



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

duración de los efectos de las dosis más altas de FYCOMPA en la mayoría de las mediciones fue mucho mayor a las registradas con 3 mg de Alprazolam y con 100 mg de Ketamina.

En este estudio, la incidencia de euforia observada luego de la administración de FYCOMPA 8 mg, 24 mg y 36 mg fue del 37%, 46% y 46%, respectivamente, mayor a la observada con 3 mg de Alprazolam (13%) pero menor a la observada con 100 mg de Ketamina (89%).

Dependencia

La dependencia física se caracteriza por síntomas de abstinencia tras la interrupción abrupta o la reducción significativa de la dosis.

Un estudio de no dependencia clínica en las ratas mostró síntomas de abstinencia, incluida hiperreactividad a la manipulación, rigidez muscular, y reducciones en el consumo de alimentos y en los pesos corporales.

FYCOMPA puede causar dependencia y síntomas de abstinencia que pueden incluir ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, fatiga, letargo, astenia, cambios de humor e insomnio.

Sobredosis

La sobredosis más alta notificada con FYCOMPA fue de unos 300 mg. Los eventos notificados después de una sobredosis de FYCOMPA incluyen somnolencia, estupor, coma, reacciones psiquiátricas o conductuales, estado mental alterado y mareos o alteraciones de la marcha.

No se dispone de ningún antídoto específico para los efectos de la sobredosis de FYCOMPA. En caso de una sobredosis, deberá implementarse la práctica médica estándar para el manejo de cualquier sobredosis. Deberá garantizarse una vía aérea permeable, y mantener niveles adecuados de oxigenación y ventilación; se recomienda monitorear el ritmo cardíaco y los signos vitales del paciente. Deberá contactarse un centro de control toxicológico certificado para obtener información actualizada acerca



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

del control de la sobredosis de FYCOMPA. Debido a su larga vida media, las reacciones adversas causadas por FYCOMPA pueden ser prolongadas.

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

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

o Optativamente otros centros de intoxicaciones

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 28 o 98 comprimidos recubiertos de 2 mg.

- Los comprimidos recubiertos de 2 mg son redondos, biconvexos, de color naranja, con la inscripción “E275” en una cara y “2” en la otra cara.

Envases conteniendo 28, 84 o 98 comprimidos recubiertos de 4 mg

- Los comprimidos recubiertos de 4 mg son redondos, biconvexos, de color rojo, con la inscripción “E277” en una cara y “4” en la otra cara.

Envases conteniendo 28, 84 o 98 comprimidos recubiertos de 6 mg

- Los comprimidos recubiertos de 6 mg son redondos, biconvexos, de color rosa, con la inscripción “E294” en una cara y “6” en la otra cara.

Envases conteniendo 28, 84 o 98 comprimidos recubiertos de 8 mg

- Los comprimidos recubiertos de 8 mg son redondos, biconvexos, de color púrpura, con la inscripción “E295” en una cara y “8” en la otra cara.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE
SALUD
CERTIFICADO N° 58.945**



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195 – Japón.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización: EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Última revisión: Agosto 2022 (Basado en la USPI versión Mayo/2019 y FYCO SPC 062020 P.1).



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:37:35 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:37:35 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA PACIENTE

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Fycompa®
Perampanel 2 mg- 4 mg- 6 mg- 8 mg
Comprimidos recubiertos
Vía Oral

Venta bajo receta

Composición:

Cada comprimido de 2 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 2 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de 4 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 4 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 6 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 6 mg



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo.

Cada comprimido de 8 mg para uso oral contiene:

Ingrediente activo: Perampanel 8 mg

Excipientes: Núcleo: lactosa monohidrato, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. Cubierta: hipromelosa 2910, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro.

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

A. FYCOMPA puede causar problemas mentales (psiquiátricos), incluyendo:

- Conducta agresiva nueva o más violenta (que incluye comportamiento homicida), hostilidad, ira, ansiedad o irritabilidad.
- Sospecha o desconfianza (creer en cosas que no son ciertas).
- Ver objetos o escuchar cosas que no existen.
- Confusión.
- Dificultad para memorizar.
- Otros cambios inusuales o extremos en el comportamiento o estado de ánimo.

Comuníquese a su médico de inmediato si aparecen nuevos problemas mentales o si empeoran los existentes durante la administración de FYCOMPA.

B. Como ocurre con otros fármacos antiepilépticos, FYCOMPA puede provocar pensamientos o conductas suicidas en un pequeño número de pacientes, alrededor de 1 en 500.

Comuníquese a su médico de inmediato si Ud. siente alguno de estos síntomas, en especial si son nuevos, si empeoran o le preocupan:

- Pensamientos de suicidio o muerte.
- Nuevo cuadro de depresión o empeoramiento del actual.
- Sentirse agitado o inquieto.
- Trastornos del sueño (insomnio).
- Accionar agresivo, sentirse enojado o violento.
- Aumento excesivo de la actividad y del habla (manía).
- Intento de suicidio.
- Nuevos síntomas de ansiedad o empeoramiento de los existentes.
- Ataques de pánico.
- Nuevos síntomas de irritabilidad o empeoramiento de los existentes.
- Impulsos peligrosos.



Cinthia Natali Papiccio
Aporada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- Otros cambios inusuales en el comportamiento o el estado de ánimo.

Los pensamientos o las conductas suicidas pueden estar causadas por otros factores independientemente del medicamento. Si Ud. tiene pensamientos o conductas suicidas, su médico podrá buscar otras posibles causas.

- ¿Cómo puedo advertir los síntomas tempranos de pensamientos o conductas suicidas?

- Esté atento a cualquier cambio, en especial cambios repentinos, en el estado de ánimo, comportamientos, pensamientos o sentimientos.
- Realice todas las visitas de seguimiento con su médico según fueron programadas.

Comuníquese con su médico entre una visita y otra, si fuera necesario, en especial si los síntomas le preocupan.

No interrumpa el tratamiento con FYCOMPA sin primero hablar con su médico. La suspensión abrupta de FYCOMPA puede causar serios problemas, como el aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas.

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?

FYCOMPA es un medicamento de venta bajo receta médica que se utiliza:

- Para tratar las crisis convulsivas de inicio parcial, que pueden o no tener crisis secundarias generalizadas, en personas con epilepsia a partir de los 4 años de edad en adelante.
- Con otros medicamentos, para tratar las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en personas con epilepsia desde los 12 años de edad en adelante.

Mantenga FYCOMPA en un lugar seguro para protegerlo de posibles robos. No debe darlo a otras personas porque puede perjudicarlas.

No se sabe si FYCOMPA es seguro y efectivo para las convulsiones de inicio parcial en niños menores de 4 años o para las convulsiones clónicas tónicas generalizadas primarias en pacientes menores de 12 años.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar FYCOMPA y durante el tratamiento?

- ¿Quiénes no deben tomar FYCOMPA?

No tome este medicamento si Ud. es alérgico a Perampanel o a algún excipiente de la fórmula.

- ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar FYCOMPA?

Antes de tomar FYCOMPA, dígame a su médico:

- Si usted tiene problemas en hígado o riñones.



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- Si tiene o ha tenido depresión, trastornos en su estado de ánimo, conductas hostiles o agresivas (por ejemplo, comportamiento homicida), pensamientos o comportamiento suicida, u otros problemas psiquiátricos.
- Si toma alcohol.
- Si ha abusado de medicamentos de venta bajo receta médica, drogas de circulación ilegal o alcohol en el pasado.
- Si usted tiene otro problema de salud.
- Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- Si usted está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si FYCOMPA puede dañar al bebé por nacer.
- Si usted está amamantando o planea amamantar a su bebé. Se desconoce si FYCOMPA pasa a leche materna. Hable con su médico acerca de cuál sería la mejor forma de alimentar a su bebé si usted está tomando FYCOMPA. Su médico decidirá si Ud. debe seguir el tratamiento o amamantar a su bebé. No podrá hacer ambas cosas.

- ¿Puedo tomar FYCOMPA con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

- Medicamentos bajo receta.
- Medicamentos de venta libre.
- Suplementos a base de hierbas.

La administración de FYCOMPA con ciertos medicamentos puede producir efectos adversos o afectar al modo en que funcionan. Comunique especialmente a su médico si Ud. está tomando:

- Anticonceptivos orales. FYCOMPA puede reducir la eficacia del fármaco anticonceptivo si el mismo contiene Levonorgestrel. Utilice un método anticonceptivo no hormonal adicional (como preservativos o diafragmas y espermicidas) durante el tratamiento con FYCOMPA y hasta un mes después de terminado el mismo.
- Carbamazepina.
- Fenitoína.
- Oxcarbazepina.
- Rifampicina.
- Hierba de San Juan.

- ¿Que debo evitar mientras tomo FYCOMPA?

Durante el tratamiento con FYCOMPA:

- No conduzca, no maneje maquinaria pesada ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta FYCOMPA.

FYCOMPA puede hacer que se sienta mareado, somnoliento o cansado.



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- No beba alcohol ni tome otros medicamentos que le den sueño o le provoquen mareos mientras tome FYCOMPA sin antes no hablar con su médico. FYCOMPA tomado con alcohol o con medicamentos que causan sueño o mareos puede empeorar estos efectos. El beber alcohol mientras toma FYCOMPA puede también empeorar su estado de ánimo, e intensificar la ira, la confusión o la depresión.

4) ¿Cómo debo tomar FYCOMPA?

La vía de administración de este producto es oral.

Tome FYCOMPA exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

- El médico le dirá qué dosis de FYCOMPA debe tomar y cuando tomarla. En general FYCOMPA se toma 1 vez al día a la hora de acostarse.
- Es posible que el médico decida modificar su dosis de FYCOMPA. No modifique la dosis sin antes hablar con su médico.

Hable con el médico acerca de qué hacer si olvida tomar una o más dosis de FYCOMPA.

No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con FYCOMPA.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de FYCOMPA sin consultar primero con su médico.

El médico decidirá que dosis y concentración se podrá utilizar en los niños basándose en el peso y la edad para llegar a la posología correspondiente.

Ver dimensiones de los comprimidos recubiertos en 7) Información adicional.

- ¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Si toma/usa más de la dosis recetada de FYCOMPA, consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

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

o Optativamente otros centros de intoxicaciones.

- ¿Qué debo hacer si dejo de tomar una dosis?

Hable con el médico acerca de qué hacer si olvida tomar una o más dosis de FYCOMPA.

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener FYCOMPA?

Por favor, lea cuidadosamente el punto 1) **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?**

FYCOMPA puede causar serios eventos adversos, entre ellos:

- Mareos, vértigo (sensación de que todo gira), y problemas para caminar en forma normal. Puede tener problemas para caminar normalmente si está inestable porque se siente mareado. Estos síntomas pueden intensificarse cuando se aumenta la dosis de FYCOMPA, y se acentúan aún más en las personas de edad avanzada.
- Somnolencia y cansancio.



Cinthia Natali Papiccio
Aporerada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

- Riesgo de aumento de caídas. La administración de FYCOMPA puede aumentar el riesgo de caídas. Estas caídas pueden causar lesiones graves. Su riesgo de sufrir caídas puede aumentar si Ud. es un paciente de edad avanzada.
- Una reacción alérgica grave que puede afectar su piel u otras partes de su cuerpo tales como el hígado, los riñones, el corazón, o los glóbulos rojos. Esta reacción alérgica puede poner en riesgo la vida del paciente y tener un desenlace fatal. Llame a su médico de inmediato si Ud. tiene:
 - Una erupción cutánea, urticaria.
 - Fiebre o hinchazón en los ganglios que no desaparece.
 - Hinchazón en la cara.
 - Dificultad para respirar, hinchazón en las piernas, coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos, u orina oscura.

Los efectos adversos más frecuentes de FYCOMPA son:

- Mareos
- Náuseas y vómitos
- Dolor de cabeza
- Somnolencia
- Aumento de peso
- Moretones
- Cansancio
- Vértigo (sensación de que todo gira)
- Dolor abdominal
- Irritabilidad
- Trastornos en la marcha
- Ansiedad
- Caídas
- Problemas con la coordinación muscular

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6) ¿Cómo debo conservar FYCOMPA?

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C.

7) Información adicional

Dimensiones de los comprimidos recubiertos:

	2mg	4mg	6mg	8mg
Diámetro	Aprox. 6,6 mm	Aprox. 8,1 mm	Aprox. 8,1 mm	Aprox. 8,1 mm
Espesor	Aprox. 3,1 mm	Aprox. 4,2 mm	Aprox. 4,2 mm	Aprox. 4,2 mm



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

En ocasiones los medicamentos son prescritos con fines distintos a los enumerados en la Guía del Medicamento. No utilice FYCOMPA para tratar una afección médica para la cual no le fue recetado. No debe darle FYCOMPA a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que Ud., puede perjudicarlos. Ud puede solicitar a su médico la información sobre FYCOMPA que ha sido escrita para profesionales de la salud.

Este folleto resume la información más importante de FYCOMPA, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar/usar FYCOMPA hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome FYCOMPA luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto por favor complete la ficha disponible en <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° 58.945**



País de procedencia: Reino Unido

Elaboración hasta el granel:

Eisai Co., LTD (Kawashima Factory), 1 Kawashimatakehaya-Machi, Kakamigahara, Gifu 501-6195 – Japón.

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Acondicionamiento primario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.

Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.

Acondicionamiento Secundario:

Eisai Manufacturing Limited, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Laboratorio LKM S.A., Av. Villegas 1320/1510, San Justo, Buenos Aires, República Argentina.

Titular de la autorización de comercialización: EISAI Inc representado en Argentina por Biotoscana Farma S.A., Av. Pres. Arturo Illia 668, Villa Sarmiento, Morón, Pcia. de Buenos Aires. Director Técnico: Juan P. Cattalini, Farmacéutico

Última revisión: Agosto 2022 (Basado en la USPI versión Mayo/2019 y FYC TAB PIL 062020 P.5).



Cinthia Natali Papiccio
Apoderada
Biotoscana Farma S.A.



Juan P. Cattalini
MN 16556 MP 20462
Director Técnico
Biotoscana Farma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-93575132 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.04.05 18:38:02 -03:00