

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Fycompa comprimidos recubiertos 2 mg
Fycompa comprimidos recubiertos 4 mg
Fycompa comprimidos recubiertos 6 mg
Fycompa comprimidos recubiertos 8 mg
Perampanel

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
 SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS

08 NOV 2019

N° Ref: RF-1151260/19
 N° Registro: F-25103/19
 Firma Profesional: _____

ADVERTENCIA: REACCIONES PSÍQUIÁTRICAS Y DE COMPORTAMIENTO GRAVES

- En pacientes tratados con FYCOMPA se reportaron reacciones adversas graves, y con riesgo de vida, tanto psiquiátricas como trastornos en el comportamiento que incluyeron agresividad, hostilidad, irritabilidad, ira, ideación homicida y amenazas (5.1).
- Estas reacciones ocurrieron en pacientes con y sin historia psiquiátrica o comportamiento agresivo previo, e independientemente del uso concomitante de medicamentos asociados a hostilidad y agresión (5.1).
- Los pacientes o el personal a cargo del cuidado de pacientes deberán comunicarse de inmediato con el médico si observan cualquiera de estas reacciones o cambios en la conducta, el comportamiento, o la personalidad, que no son habituales en el paciente, durante el tratamiento con FYCOMPA o una vez finalizado el mismo (5.1).
- Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados, en especial durante el inicio del período de la titulación de la dosis o cuando se administran dosis más altas (5.1).
- La dosis de FYCOMPA deberá reducirse si se presentan estos síntomas y deberá suspenderse el tratamiento en forma inmediata si los síntomas son graves o empeoran (5.1).

1 INDICACIONES Y USOS**1.1 Crisis de inicio parcial**

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

1.2 Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

Fycompa está indicado para el tratamiento concomitante de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad con epilepsia.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**2.1 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 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) [vea Posología y Forma de Administración (2.3)].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
 AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg****2.2 Posología para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias***Tratamiento adyuvante*

La dosis inicial recomendada de FYCOMPA en adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años 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, ~~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.

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) [vea *Posología y Forma de Administración (2.3)*].

2.3 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 *Interacciones con otros medicamentos (7.2), Farmacología Clínica (12.3)*]. 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, 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 estos antiepilépticos 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.

2.4 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 *Uso en Poblaciones Especiales (8.6), Farmacología Clínica (12.3)*].

2.5 Información posológica para pacientes con insuficiencia renal

FYCOMPA puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderada si son cuidadosamente monitoreados. Podrá considerarse una reducción 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 *Uso en Poblaciones Especiales (8.7), Farmacología Clínica (12.3)*].

2.6 Información posológica para pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, se recomienda un aumento de la dosis con un intervalo de 2 semanas como mínimo [vea *Uso en Poblaciones Especiales (8.5)*].

3 FORMAS POSOLÓGICAS Y CONCENTRACIONESComprimidos

- Comprimidos 2 mg: de color naranja, redondos, con la inscripción “2” en una cara y “E 275” en la otra cara.
- Comprimidos 4 mg: de color rojo, redondos, con la inscripción “4” en una cara y “E 277” en la otra cara.
- Comprimidos 6 mg: de color rosa, redondos, con la inscripción “6” en una cara y “E 294” en la otra cara.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

•Comprimidos 8 mg: de color púrpura, redondos, con la inscripción "8" en una cara y "E 295" en la otra cara.

4 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 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 la dosis y en general aparecieron dentro de las 6 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 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 incluyeron irritabilidad, agresión, ira y ansiedad, que ocurrieron en el 2% o en un porcentaje aún mayor en los pacientes tratados con FYCOMPA y con el doble de 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 pre-existentes. Los pacientes con trastornos psicóticos activos y trastornos afectivos recurrentes fueron excluidos de los estudios clínicos. La asociación de alcohol y FYCOMPA empeora significativamente el humor e incrementa la ira. Los pacientes que tomen FYCOMPA deben evitar el uso de alcohol [vea *Interacciones con otros medicamentos (7.3)*].

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 (6.2)*].

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

suspenderse en forma permanente si los síntomas psiquiátricos o trastornos de comportamiento persisten o empeoran y someterse a una evaluación psiquiátrica.

5.2 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, pensamientos o conducta suicida, y/o cualquier cambio inusual en su 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.

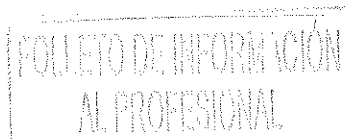
La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todos los FAEs evaluados.

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 o 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg****5.3 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 (6.1)*]. 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. 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 (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 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.

5.4 Caídas

Se han reportado 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg****5.5 Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica.**

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.

5.6 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.

6 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 y Precauciones (5.1)*]
- Ideación y conducta suicida [vea *Advertencias y Precauciones (5.2)*]
- Efectos neurológicos [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*]
- Caídas [vea *Advertencias y Precauciones (5.4)*]
- Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS) /Hipersensibilidad multiorgánica [vea *Advertencias y Precauciones (5.5)*]

6.1 Experiencia de ensayos clínicos

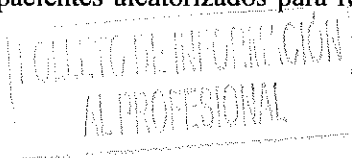
Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar los índices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

Crisis de inicio parcial

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.

Reacciones adversas que llevaron a la suspensión del fármaco

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

recomendadas 4 mg, 8 mg, y 12 mg por día, respectivamente, y del 5% en los pacientes aleatorizados para recibir el placebo [vea *Estudios Clínicos (14)*]. 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 y Precauciones (5.1, 5.3)*].

Reacciones adversas más frecuentes

La Tabla 2 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 la 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 2. 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 n=442 %	FYCOMPA		
		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
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

	Placebo n=442 %	FYCOMPA		
		4 mg n=172 %	8 mg n=431 %	12 mg n=255 %
Hipostesia Hipoestesia	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
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 músculo-esquelético	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

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 de 4 a <12 años de edad fueron similares a las observadas en pacientes de 12 años y mayores.

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 3 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%).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Tabla 3. 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)

	Placebo n=82 %	FYCOMPA 8 mg n=81 %
Mareos	6	32
Fatiga	6	15
Cefalea	10	12
Somnolencia	4	11
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.

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 al sexo.

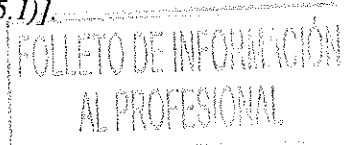
Si bien los pacientes no caucásicos fueron pocos, no se observaron diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con los pacientes caucásicos.

6.2 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 y Precauciones (5.5)*]

Psiquiátricas: psicosis aguda, alucinaciones, delusiones, paranoia, delirio, estado de confusión, desorientación, deterioro de la memoria [vea *Advertencias y Precauciones (5.1)*].



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg****7 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS****7.1 Anticonceptivos**

El uso concomitante de 12 mg/día de FYCOMPA redujo la exposición de levonorgestrel en aproximadamente un 40% [vea *Farmacología Clínica (12.3)*]. 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 *Uso en Poblaciones Especiales (8.3)*].

7.2 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% [vea *Farmacología Clínica (12.3)*]. Las dosis iniciales de FYCOMPA deberán aumentarse en presencia de inductores potentes o moderados de la enzima CYP3A4 [vea *Posología y Forma de Administración (2.3)*].

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 (2.3)*].

7.3 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 [vea *Farmacología Clínica (12.3)*]. La administración de múltiples dosis de 12 mg/día de FYCOMPA aumenta los niveles de alcohol como para interferir en los periodos 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 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.

8 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**8.1 Embarazo**

~~Registro de exposición a fármacos durante el embarazo~~

~~Existe un registro de exposición a fármacos durante el embarazo que controla los embarazos en mujeres expuestas a fármacos antiépilépticos, como FYCOMPA, durante el embarazo.~~

Resumen del riesgo

No se recomienda utilizar Fycompa durante el embarazo.

No existen datos adecuados para evaluar el riesgo asociado con el uso del fármaco en mujeres embarazadas. En los estudios con animales, el perampanel produjo embriotoxicidad en ratas y conejas preñadas con dosis clínicamente relevantes [vea *Datos*]. 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.

Datos

Datos con animales

La administración oral de perampanel (1, 3, o 10 mg/kg/día) a ratas preñadas durante la organogénesis aumentó las

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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 observe embrioletalidad y toxicidad materna con las dosis medias y altas estudiadas; la dosis que no afecta el desarrollo embrionario 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 embriones 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 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/m^2).

8.2 LactanciaResumen 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.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivoAnticoncepción

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 *Interacción con otros medicamentos (7.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.4 Uso en pacientes pediátricos

La seguridad y la eficacia de FYCOMPA para el tratamiento de las crisis 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, multicéntricos, que incluyeron 72 pacientes pediátricos entre 12 y 16 años de edad expuestos a FYCOMPA [vea *Clínica Farmacología (12.3)* y *Estudios Clínicos (14.1)*]. El uso de FYCOMPA para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en pacientes pediátricos de 4 a 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 a menos de 12 años tratados con FYCOMPA [vea *Reacciones adversas (6.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

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 multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, controlado por placebo (n=164), 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 [consulte *Estudios clínicos (14.2)*].

No se ha establecido ni seguridad y ni 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**Datos de animales más jóvenes

La administración oral de perampanel (1, 3, 3/10/30 mg/kg/día; 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, 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 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; dosis alta aumentada en el día 56 del período 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.

8.5 Uso en pacientes de edad avanzada

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 (2.5)*].

8.6 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 (2.4)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.7 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 (2.5)*, *Farmacología Clínica (12.3)*].

9 ABUSO Y DEPENDENCIA DE DROGAS**9.1 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 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) [vea *Abuso y Dependencia de Drogas (9.3)*]. 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), “la magnificación de los efectos placenteros” (Overall Drug Liking), y “la necesidad de volver a consumir” (Take Drug Again) de FYCOMPA

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

fueron estadísticamente menores que en el caso de la ketamina 100 mg. Además, para los “Efectos nocivos de la droga” (Bad Drug Effects), 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 produjo respuestas similares a 100 mg de ketamina y más altas que las observadas con ambas dosis de alprazolam estudiadas. Debido a la somnolencia, varios sujetos omitieron datos en relación con la T_{max} de FYCOMPA. Los datos antes descritos pueden representar una subestimación de los efectos de FYCOMPA. La 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%, 46%, respectivamente, mayor a la observada con 3 mg de alprazolam (13%) pero menor a la observada con 100 mg de ketamina (89%).

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

10 SOBREDOSIS

La experiencia clínica con respecto a sobredosis con FYCOMPA en seres humanos es limitada. En un informe de una sobredosis intencionada que podría haber supuesto una dosis de hasta 264 mg, el paciente experimentó alteraciones del estado mental, agitación y comportamiento agresivo, y se recuperó sin secuelas. En general, las reacciones adversas asociadas con sobredosis fueron similares a las reacciones reportadas con las dosis terapéuticas convencionales, siendo los mareos los reportados con mayor frecuencia. No se reportaron secuelas.

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

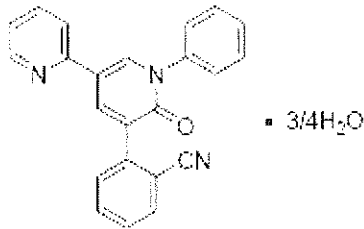
11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de FYCOMPA contienen perampanel, un antagonista no competitivo de los receptores de AMPA como hidrato 4:3. El nombre químico del ingrediente activo es 2-(1',6'-dihidro-6'-oxo-1'-fenil[2,3'-bipiridina]-5'-yl)-benzonitrilo, hidrato (4:3).

La fórmula molecular es $C_{23}H_{15}N_3O \cdot \frac{3}{4}H_2O$ y el peso molecular es 362,90 (349,39 para perampanel anhidro). Es un polvo blanco o amarillento, libremente soluble en 1-metil-2-pirrolidinona, ligeramente soluble en acetonitrilo y acetona, poco soluble en metanol, etanol y acetato de etilo, muy poco soluble en 1-octanol y dietil éter, y prácticamente insoluble en heptano y agua. La estructura química es:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**



Comprimidos

Los comprimidos de FYCOMPA son comprimidos recubiertos con película, redondos y biconvexos, que contienen 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg de perampanel. Los comprimidos contienen los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidrato, ~~hidroxipropil-celulosa~~ **hiprolosa** de baja sustitución, povidona, estearato de magnesio, hipromelosa **2910**, talco, **macrogol 8000** ~~glicol polietileno~~, dióxido de titanio y celulosa microcristalina (**solo potencias 6 y 8 mg**). Los comprimidos de diferentes concentraciones pueden contener óxido de hierro amarillo (2 mg), óxido de hierro rojo (2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg), óxido de hierro negro (8 mg).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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.

12.2 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 estándar de evaluaciones, en 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 administración. 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 21 días. Los efectos de FYCOMPA en tareas complejas, tal como la capacidad para conducir, fueron aditivos o supra-aditivos a los efectos de deterioro del 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

cubrieron las exposiciones esperadas en pacientes con insuficiencia hepática que recibían dosis superiores a los 6 mg/day. Cuando se administró a las dosis más altas recomendadas (12 mg), perampanel no prolongó el intervalo QTc a ningún valor clínicamente relevante.

12.3 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 pico (t_{max}) 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_{max}) de perampanel en 11%-40%. La t_{max} 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-glicoproteína 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 de CYP humanas recombinantes 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, 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 especialesInsuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de perampanel tras una sola dosis de 1 mg en 12 sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B, respectivamente) en comparación con 12 sujetos sanos y emparejados en cuanto a los datos demográficos. La exposición total (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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Administración (2.4), Uso en Poblaciones Especiales (8.6)].

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 los 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 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 (2.5), Uso en Poblaciones Especiales (8.7)].*

Sexo

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónica generalizada primaria que recibieron comprimidos de FYCOMPA en los 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 sujetos sanos y pacientes pediátricos y adultos con convulsiones de inicio parcial, incluidos 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 de edad 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-clónica generalizada primaria con edades comprendidas entre los 12 y los 74 años que recibieron comprimidos de FYCOMPA en los 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 (2.6), Uso en Poblaciones Especiales (8.5)].*

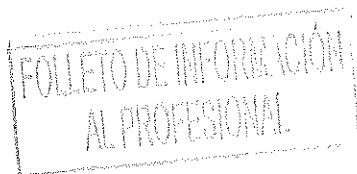
Raza

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y crisis tónico-clónica generalizada primaria, que incluyó a 614 caucásicos, 15 negros, 4 japoneses, 4 indios americanos/nativos de Alaska, 79 chinos y 108 de otras razas asiáticas, tratados con comprimidos de FYCOMPA en los 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 µmol/l, alrededor de 10 veces la C_{max} 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 de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, UGT1A1, UGT1A4, y UGT1A6 hasta una concentración de 30 µmol/l.

En comparación con los controles positivos (entre ellos fenobarbital y rifampicina), se encontró que perampanel induce de forma débil el CYP2B6 (30 µmol/l) y CYP3A4/5 (≥ 3 µmol/l) en hepatocitos humanos cultivados. Perampanel también induce las enzimas UGT1A1 (≥ 3 µmol/l) y UGT1A4 (30 µmol/l). Perampanel no induce la enzima del CYP1A2 a concentraciones de hasta 30 µmol/l.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg***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 medicamentosInteracción con otros antiepilépticos (FAEs)*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_{max} 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 Administración (2.3), Interacciones con otros medicamentos (7.2)*].

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 Administración (2.3), Interacciones con otros medicamentos (7.2)*].

Eslicarbazepina: La eslicarbazepina es estructuralmente similar a la oxcarbazepina y, por lo tanto, también reduce 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 Administración (2.3), Interacciones con otros medicamentos (7.2)*].

Fenobarbital y Primidona: En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con crisis de inicio parcial y de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias (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~~ **rifampina** y la hierba de San Juan) pueden aumentar considerablemente el aclaramiento y reducir las concentraciones plasmáticas del perampanel [vea *Interacciones con otros medicamentos (7.2)*].

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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

Estudios de interacciones con otros medicamentosEfecto 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_{max} 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_{max} 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_{max} 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_{max} en un 18%, y también redujo la C_{max} 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_{max} ni en el AUC_{0-24h} de etinilestradiol y levonorgestrel, observándose una reducción en el AUC_{0-24h} de levonorgestrel (9% promedio) [vea *Interacciones con otros medicamentos (7.1), Uso en poblaciones especiales (8.3)*].

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_{max} ni el AUC_{0-inf} de la levodopa.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, y Deterioro de la Fertilidad**Carcinogénesis

El 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) durante 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

El 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 las 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**14.1 Crisis de inicio parcial**

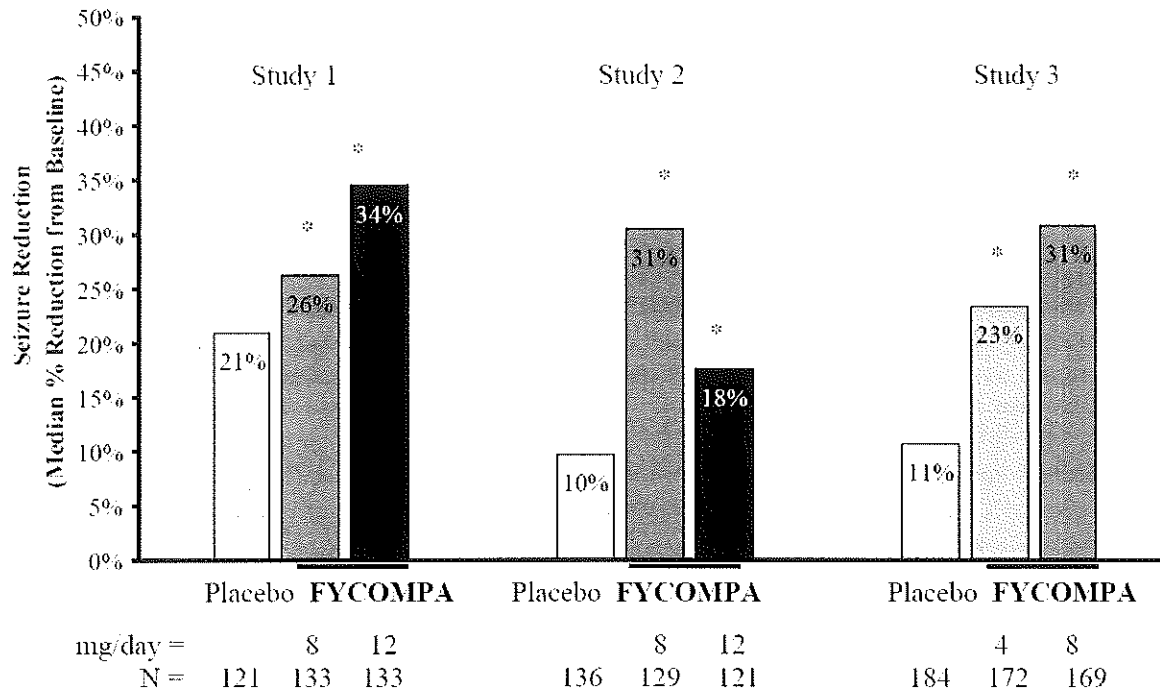
La eficacia de FYCOMPA en las crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, fue estudiada en pacientes que no estaban siendo adecuadamente controlados, y que estaban recibiendo de 1 a 3 FAEs en forma concomitante, en 3 estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados, de doble ciego, 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 [vea *Interacciones con otros medicamentos (7.2), Farmacología Clínica (12.3)*]. 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 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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



*Statistically significant as compared to placebo based on ANCOVA with treatment and pooled country as factors and the ranked baseline seizure frequency per 28 days as a covariate.

Las Tablas 4 y 5 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 4. Reducción porcentual promedio en la frecuencia de crisis en los Estudios Combinados (Estudio 1, 2 y 3) en base a la presencia o ausencia de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAEs) administrados en forma concomitante (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína)^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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Tabla 5. Tasa de respondedores en los Estudios Combinados (Estudio 1, 2 y 3) en base a la presencia o ausencia de fármacos antiepilépticos inductores enzimáticos (FAEs) administrados en forma concomitante (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína)^{a,b}

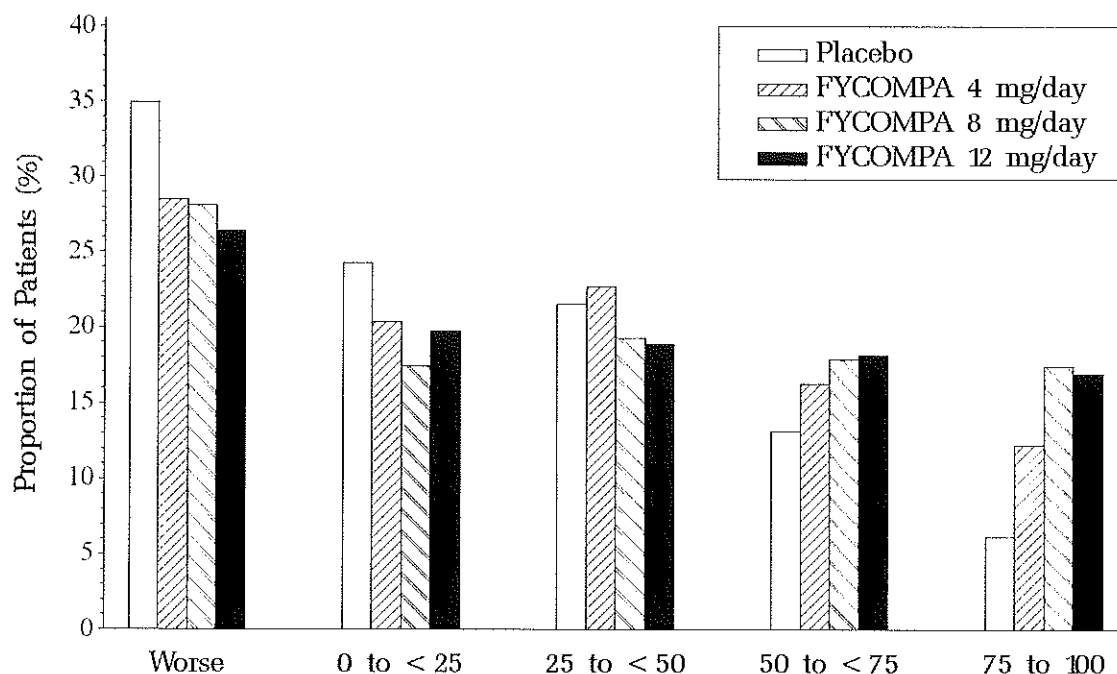
	Sin FAEs inductores enzimáticos		Con FAEs inductores enzimáticos	
	Placebo %	FYCOMPA %	Placebo %	FYCOMPA %
2 mg/día	19	26	18	20
4 mg/día	19	35	18	26
8 mg/día	17	45	19	32
12 mg/día	15	54	21	33

^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.



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

14.2 Crisis tónico-clónicas generalizadas primarias

La eficacia de FYCOMPA como terapia adyuvante en pacientes de 12 años de edad y mayores con epilepsia

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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 seleccionados recibieron una dosis estable de 1 a 3 FAEs, experimentaron al menos 3 crisis tónico-clónicas generalizadas primarias durante el período basal de 8 semanas, y 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 alcanzado la finalizar el periodo de titulación. El periodo 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 6 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 6. Reducción porcentual promedio en la frecuencia de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias a partir de la línea basal en el Estudio 4

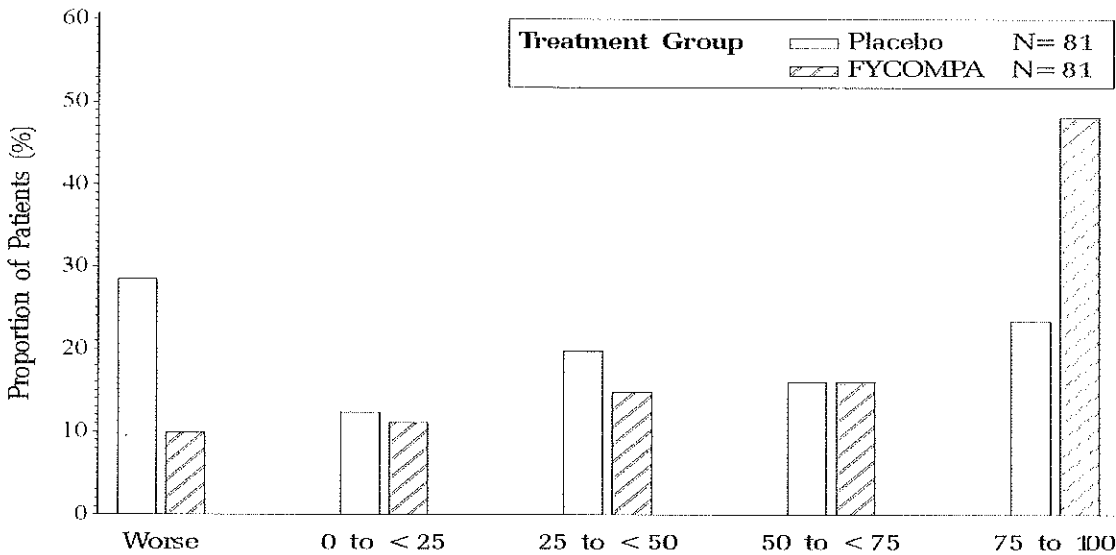
	Placebo (N=81)	FYCOMPA 8 mg (N=81)
Reducción porcentual durante el tratamiento	38	76 ^a

^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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

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.



16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

FYCOMPA comprimidos:

- Los comprimidos recubiertos con película de 2 mg son redondos, biconvexos, de color naranja, con la inscripción "E275" en una cara y "2" en la otra cara. Se presentan en:

Caja conteniendo ~~28~~ X comprimidos

- Los comprimidos recubiertos con película de 4 mg son redondos, biconvexos, de color rojo, con la inscripción "E277" en una cara y "4" en la otra cara. Se presentan en:

Caja conteniendo ~~28~~ X comprimidos

- Los comprimidos recubiertos con película de 6 mg son redondos, biconvexos, de color rosa, con la inscripción "E294" en una cara y "6" en la otra cara. Se presentan en:

Caja conteniendo ~~28~~ X comprimidos

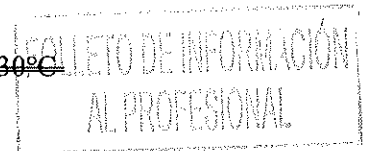
- Los comprimidos recubiertos con película de 8 mg son redondos, biconvexos, de color púrpura, con la inscripción "E295" en una cara y "8" en la otra cara. Se presentan en:

Caja conteniendo ~~28~~ X comprimidos

16.2 Almacenamiento

~~Comprimidos: conservar entre 20°C y 25°C se permiten variaciones entre 15°C y 30°C~~

Almacenar a no más de 30°C



17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea el prospecto aprobado (Información para el paciente e Instrucciones de uso).

Reacciones psiquiátricas y de comportamiento graves

Informe a los pacientes, familiares o personal a cargo del cuidado del paciente acerca de la necesidad de controlar al paciente para detectar síntomas de ira, hostilidad, alucinaciones, delirio, confusión, cambios en la conducta, el comportamiento, o la personalidad, y otras conductas que no son habituales en el paciente. Deberán comunicarse de inmediato con el médico si observan cualquiera de estas reacciones [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**Ideación y conducta suicida

Informe a los pacientes, familiares o personal a cargo del cuidado del paciente que los fármacos antiepilépticos (FAEs), incluido FYCOMPA, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas. Por lo tanto, los pacientes tratados con un FAE deberán monitorearse para detectar la presencia o el empeoramiento de síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en su comportamiento, o la aparición de pensamientos o conducta suicida, o pensamientos de autoagresión.

Deberán comunicarse de inmediato con el médico si observan cualquiera de estas reacciones [vea Advertencias y Precauciones (5.2)].

Efectos neurológicos: Mareos, Trastornos en la marcha, Somnolencia, y Fatiga

Informe a los pacientes que FYCOMPA puede producir mareos, trastornos en la marcha, somnolencia, y fatiga. Los pacientes que reciban FYCOMPA no deben manejar, operar maquinarias complejas, ni realizar otras actividades peligrosas hasta no saber qué efecto causará FYCOMPA en su organismo [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

Caidas

Informe a los pacientes que FYCOMPA puede producir caídas y lesiones [vea Advertencias y Precauciones (5.4)].

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

Informe a los pacientes que la fiebre asociada con signos de compromiso de otros órganos y sistemas (como erupción cutánea, linfadenopatía, disfunción hepática) puede estar relacionada con el fármaco y debe ser reportada al médico en forma inmediata [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].

Suspensión de fármacos antiepilépticos (FAEs)

Informe a los pacientes que la suspensión abrupta de FYCOMPA puede incrementar la frecuencia de las crisis convulsivas [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].

Anticonceptivos

Advierta a las mujeres con potencial reproductivo que FYCOMPA puede reducir la eficacia de los medicamentos anticonceptivos que contienen levonorgestrel, y recomiéndeles que utilicen un método anticonceptivo no hormonal adicional durante el tratamiento con FYCOMPA y durante un mes después de terminado el mismo [vea Interacciones con otros medicamentos (7.1), Uso en poblaciones especiales (8.3)].

Alcohol y otros depresores del SNC

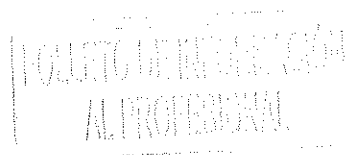
Advierta a los pacientes que FYCOMPA puede aumentar los efectos nocivos del alcohol. Estos efectos también pueden advertirse si FYCOMPA se administra junto con otros depresores del SNC [vea Interacciones con otros medicamentos (7.3)].

Dosis olvidada

Informe al paciente que, si olvidó tomar una dosis de FYCOMPA, deberá esperar y tomar la siguiente dosis de la forma programada. Si olvidó tomar más de una dosis, deberá comunicarse con su médico.

Sustancia controlada

Informe a los pacientes que FYCOMPA es una sustancia controlada que puede usarse en forma incorrecta o abusarse de su consumo [vea Abuso y Dependencia de Drogas (9.1)].



REF N°RF1151260/19

REG. ISP N°F-25103/19

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FYCOMPA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2 mg**

Titular de licencia:

~~Eisai Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido.~~

~~Responsable de la fabricación: Eisai Manufacturing Ltd, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido.~~

Elaborado en:

Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido. Sitio responsable de la liberación del lote en la Unión Europea, control de calidad y acondicionamiento primario: Eisai Manufacturing Ltd, European Knowledge Centre, Mosquito Way, Hatfield, Hertfordshire AL10 9SN, Reino Unido

Importado y comercializado por su representante en Chile:

Biotoscana Farma S.p.A, Los Militares N° 5001, piso 12, Las Condes, Santiago, Chile

~~Fecha de revisión del texto: Noviembre 2018, (Basado en el Prospecto de Eisai Limited Versión Septiembre 2018).~~

