

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TALOXIA 600 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di TALOXIA 600 mg contiene 600 mg di felbamato.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa di TALOXIA 600 mg contiene 60 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse bianche a forma di capsula, con una tacca che divide verticalmente in due parti l'asse longitudinale.

Su un lato della tacca c'è il marchio Schering Plough e sull'altro "600".

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Felbamato non è indicato come trattamento antiepilettico di prima scelta. L'uso di felbamato è raccomandato nelle indicazioni di seguito riportate, dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio in relazione alla discrasia ematica, in particolar modo alla anemia aplastica ed alla grave epatotossicità. Il rischio potenziale associato all'uso di felbamato deve essere valutato nei confronti dell'assenza di trattamenti medici alternativi.

- Terapia aggiuntiva per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni portatori di sindrome di Lennox-Gastaut e che siano refrattari a tutti gli altri medicinali antiepilettici.

Un'accurata valutazione dell'efficacia di felbamato deve essere eseguita dopo 2 o 3 mesi di trattamento. Solo i pazienti che hanno ottenuto significativi miglioramenti clinici nelle convulsioni (per esempio una notevole riduzione nella frequenza delle convulsioni oppure nella loro gravità) durante tale periodo di tempo devono continuare il trattamento con felbamato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati prima dell'inizio del trattamento dei potenziali rischi associati all'uso di felbamato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso di felbamato è stato associato ad anemia aplastica e insufficienze epatiche, entrambe condizioni potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Felbamato deve essere usato solo sotto la sorveglianza di un neurologo oppure di un pediatra con esperienza nel trattamento dell'epilessia.

Posologia

SINDROME DI LENNOX-GASTAUT

Dosaggio negli adulti e negli adolescenti di età uguale o superiore a 14 anni:

Terapia aggiuntiva con altri medicinali antiepilettici: felbamato somministrato in combinazione con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o acido valproico può aumentare l'incidenza delle loro

reazioni avverse caratteristiche (vedere paragrafo 4.5). Iniziare il trattamento con felbamato alla dose dai 600 mg/die ai 1.200 mg/die, suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. All'inizio della somministrazione di felbamato, ridurre le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o acido valproico somministrate congiuntamente, inizialmente del 20-30 %. La dose di felbamato può essere aggiustata con incrementi da 600 mg/die a 1.200 mg/die ad intervalli di circa una settimana fino ad un massimo di 3.600 mg/die suddivisi in 3 o 4 somministrazioni giornaliere. È necessario considerare l'aggiustamento delle dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e valproato a seguito di incrementi della dose di felbamato. Tuttavia le interazioni sono dose-dipendenti e soggette a variabilità individuale. Pertanto tutti gli aggiustamenti delle dosi dei medicinali antiepilettici concomitanti devono basarsi non solo sulla concentrazione plasmatica allo steady-state, ma anche sulle osservazioni cliniche.

Popolazione pediatrica

Dosaggio pediatrico: bambini da 4 a 11 anni e adolescenti da 12 a 14 anni

Terapia aggiuntiva con altri antiepilettici: felbamato in combinazione con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o acido valproico può aumentare l'incidenza delle loro caratteristiche reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Iniziare il trattamento con felbamato alla dose di 7,5 mg/kg/die fino a 15 mg/kg/die, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. All'inizio della terapia con felbamato, ridurre la dose di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o acido valproico somministrati congiuntamente, inizialmente del 20-30 %.

Ad intervalli di almeno 1 settimana, la dose di felbamato può essere aggiustata con incrementi da 7,5 mg/kg a 15 mg/kg fino ad un massimo di 45 mg/kg/die (non eccedere la dose giornaliera di 3.600 mg/die) suddivisi in 3 o 4 somministrazioni. Con l'aumentare delle dosi di felbamato è necessario considerare aggiustamenti della dose di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o valproato. Tuttavia, le interazioni sono dose dipendenti e soggette a variabilità individuale. Perciò tutti gli aggiustamenti delle dosi dei medicinali antiepilettici concomitanti non devono essere basati esclusivamente sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state, ma anche su osservazioni cliniche.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di felbamato nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite.

Popolazione geriatrica

Uso in pazienti geriatrici: basandosi sui dati clinici limitati in pazienti di età superiore a 65 anni trattati con felbamato, non sono necessarie restrizioni riguardo al trattamento dei pazienti anziani. Tuttavia, in generale, l'aggiustamento della dose nel paziente anziano deve essere cauto.

Pazienti con compromissione renale

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale: nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 ml/min., le dosi iniziali di felbamato devono essere dimezzate e il successivo aggiustamento della dose deve essere eseguito con cautela.

Pazienti con compromissione epatica

Dosaggio in pazienti con disfunzione epatica: felbamato non deve essere usato in pazienti con (una storia di) disfunzione epatica dato il rischio di epatotossicità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.3 Controindicazioni

Felbamato è controindicato nei pazienti con:

- anamnesi di discrasia ematica o disfunzioni epatiche
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

<p>Informazioni per i pazienti: Prima di iniziare la terapia, i pazienti devono essere informati del fatto che l'uso di felbamato è stato associato ad anemia aplastica e insufficienza epatica, entrambe condizioni potenzialmente fatali.</p>
--

Discrasie ematiche: In concomitanza con l'uso di felbamato sono stati riscontrati numerosi gravi effetti secondari di tipo ematologico, tra cui trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anemia e anemia aplastica.

La più grave di queste è l'anemia aplastica, che è stata fatale nel 30 % dei casi. L'incidenza è stata valutata all'incirca un caso su 4.000 pazienti trattati, che rappresenta un importante incremento (100 volte maggiore) rispetto alla quota attesa (da 2 a 5 casi per un milione di persone all'anno). Di conseguenza, felbamato dovrebbe essere usato solo in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut refrattaria, quando non sono disponibili trattamenti medici alternativi.

I casi di anemia aplastica sono stati osservati dai 2 ai 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con felbamato. Tuttavia, il danno alle cellule del midollo osseo che è ritenuto essere il responsabile dell'aplasia può essere presente da settimane a mesi prima. Di conseguenza, anche i pazienti che hanno sospeso la terapia con felbamato permangono a rischio di sviluppo di anemia aplastica ancora per alcuni mesi dopo la sospensione del trattamento. Non è ancora certo se il rischio di sviluppo dell'anemia aplastica cambi con la durata dell'esposizione. Perciò, non può essere escluso che un paziente, che sia stato trattato con felbamato senza segni di anomalie ematologiche per lunghi periodi di tempo, sia a rischio.

- Un emocromo completo con formula leucocitaria deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento con felbamato ed ogni 2 settimane durante il trattamento.
- Se il risultato dell'emocromo mostra neutropenia (neutrofili $< 1.500/\text{mm}^3$) e/o trombocitopenia (piastrine $< 150.000/\text{mm}^3$) felbamato deve essere sospeso e il paziente deve essere esaminato attentamente per una possibile anemia aplastica.
- Deve essere effettuato un accurato monitoraggio dei sintomi clinici quali ecchimosi, petecchie, sanguinamento o segni di infezione e/o anemia (stanchezza, debolezza, ecc.). Se questi sintomi sono presenti, deve essere effettuato immediatamente un emocromo completo.

Epatotossicità: casi gravi di insufficienza epatica acuta (con esito fatale nel 30 % dei casi) sono stati riportati in pazienti che assumevano felbamato.

- I test di funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina) devono essere effettuati prima del trattamento con felbamato. I pazienti che presentano un anormale livello di funzionalità epatica non devono essere trattati con felbamato.
- Durante il trattamento con felbamato, test di funzionalità epatica devono essere effettuati ogni 2 settimane. I pazienti che sviluppano disfunzioni epatiche clinicamente significative devono sospendere il trattamento con felbamato.
- I pazienti che mostrano sintomi quali ittero, anoressia, nausea, vomito e dolori addominali devono effettuare immediatamente i test di funzionalità epatica.

Felbamato compresse contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

I pazienti devono essere ben idratati durante l'assunzione di felbamato, per ridurre le probabilità di cristalluria, che è stata riportata molto raramente.

Ipersensibilità:

- Felbamato deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno dimostrato reazioni da ipersensibilità ad altri carbamati.
- Reazioni da ipersensibilità grave, compresi shock anafilattico, sindrome di Stevens-Johnson, eruzioni cutanee bollose e necrolisi epidermica sono state riportate con la somministrazione di felbamato. Queste reazioni sono state osservate tipicamente da due a tre settimane dopo l'inizio

del trattamento. I sintomi comprendevano rash, febbre, gonfiori delle mucose ed anafilassi, leucopenia, trombocitopenia, valori aumentati dei test di funzionalità epatica, artralgia, mialgia e faringite. Nel caso di ipersensibilità a felbamato, interrompere il trattamento ed iniziare una terapia sintomatica adatta.

Interruzione di felbamato: i medicinali antiepilettici compreso felbamato generalmente non devono essere mai sospesi bruscamente a causa di un possibile aumento della frequenza delle crisi. Tuttavia, se la gravità dell'evento(i) avverso(i) giustifica una sospensione immediata la si deve effettuare sotto un'attenta supervisione del medico. In pazienti in cui è stato interrotto per grave(i) evento(i) avverso(i), felbamato non deve essere risomministrato.

Aumento della frequenza delle convulsioni: come descritto per altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti possono andare incontro ad un aumento della frequenza delle convulsioni o all'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di un medicinale antiepilettico concomitante od un effetto paradossale.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati verso placebo con medicinali antiepilettici ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con felbamato.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Felbamato altera le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico e/o dei loro metaboliti. Per ridurre la probabilità di possibili reazioni indesiderate dovute ad interazioni farmacologiche, le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico devono essere ridotte come necessario, basandosi sulle osservazioni cliniche e se possibile sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di felbamato su altri medicinali antiepilettici:

Carbamazepina: felbamato diminuisce la concentrazione plasmatica di carbamazepina allo steady-state di circa il 25 %, mentre si osservano livelli crescenti di carbamazepina epossido di circa il 50 %.

Fenitoina: felbamato inibisce la clearance di fenitoina in modo dose-dipendente. La concentrazione plasmatica di fenitoina può aumentare dal 20 % al 60 %.

Fenobarbital: felbamato alla dose di 1.200 mg BID aumenta l'AUC del fenobarbital del 25 % circa.

Acido valproico: felbamato a dosi di 600 mg o 1.200 mg BID aumenta la concentrazione plasmatica allo steady-state di valproato in modo dose-dipendente, lineare. Con la dose inferiore di felbamato, la AUC e la concentrazione minima allo steady-state di valproato aumentavano rispettivamente del 28 % e del 18 %; questi valori aumentavano in modo proporzionale alla dose più elevata di felbamato.

Clonazepam, oxcarbazepina, vigabatrin e lamotrigina: sebbene felbamato a dosi di 1.200 mg ogni 12 ore produceva variazioni statisticamente significative nella farmacocinetica di clonazepam, lamotrigina e vigabatrin, queste modifiche erano minime e potevano non essere clinicamente rilevanti. Non è stata osservata nessuna variazione della farmacocinetica del metabolita attivo monoidrossilato della oxcarbazepina. Poiché una interazione farmacodinamica di felbamato con ognuno di questi medicinali non può essere esclusa, gli aggiustamenti posologici devono essere basati sempre su risposta clinica e tollerabilità.

Effetti di altri medicinali antiepilettici su felbamato:

Carbamazepina/Fenitoina/Fenobarbital: quando carbamazepina o fenitoina vengono co-somministrati con felbamato, la riduzione nella concentrazione plasmatica allo steady-state di felbamato può avvicinarsi al 20 %. La somministrazione contemporanea di fenobarbital provoca la riduzione del 35 % delle concentrazioni minime di felbamato allo steady-state.

Acido valproico: valproato sembra dotato di effetti minimi sulla clearance di felbamato; tuttavia in uno studio si sono rilevate concentrazioni minime allo steady-state di felbamato circa del 50 % più elevate di quelle ottenute con felbamato in monoterapia.

Interazioni fra felbamato e medicinali non-antiepilettici:

Contraccettivi orali: felbamato riduceva del 42 % l'AUC del gestodene e del 13 % l'AUC dell'etinilestradiolo nelle donne trattate con un'associazione a basso dosaggio di contraccettivi orali. L'efficacia e la tollerabilità di contraccettivi orali può essere alterata. Altre combinazioni non sono state studiate.

Effetti di felbamato sul citocromo P450:

È stato dimostrato che il felbamato è un substrato per CYP3A4 e CYP2E1, ma l'inibizione di queste vie di metabolizzazione minori non fa prevedere conseguenze sulla farmacocinetica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e fino ad 1 mese dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato alcun danno per il feto imputabile al felbamato, tuttavia si è osservato passaggio placentare di felbamato (vedere paragrafo 5.3). Poiché gli studi di riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta negli esseri umani, e data la potenziale soppressione del midollo osseo fetale e l'epatotossicità, felbamato non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzano adeguate precauzioni contraccettive e nelle donne in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale

Alle donne in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità del trattamento con farmaci antiepilettici deve essere valutata quando una donna sta pianificando una gravidanza. Deve essere evitata l'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici nelle donne in trattamento per l'epilessia, in quanto ciò può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la donna e per il bambino non ancora nato.

È preferibile l'utilizzo della monoterapia alla dose minima efficace laddove possibile, poiché la terapia multipla con farmaci antiepilettici può essere associata ad un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati.

Allattamento

Il felbamato viene escreto nel latte materno. Pertanto, a causa del potenziale rischio di epatotossicità e di soppressione del midollo osseo indotta da felbamato, nei bambini che ricevono latte materno, felbamato non deve essere somministrato a donne in allattamento.

Fertilità

Studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato compromissione della fertilità imputabile al felbamato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Si devono avvisare i pazienti che lamentano capogiri e sonnolenza di evitare attività potenzialmente pericolose.

4.8 Effetti indesiderati

Felbamato è associato ad un'aumentata incidenza di discrasie ematiche (vedere paragrafo 4.4), compresa l'anemia aplastica. Altri eventi avversi gravi di tipo ematologico includono rari casi di trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia o combinazioni delle stesse, inclusa la pancitopenia. Alcuni di questi sono stati riportati come parte di una reazione di ipersensibilità acuta (vedere paragrafo 4.4). Con l'uso di felbamato sono stati riportati alcuni casi di epatite grave, inclusa insufficienza epatica acuta con esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici nei pazienti adulti trattati con felbamato come terapia aggiuntiva e considerati correlati alla terapia sono elencati nella tabella seguente, suddivisi per classe sistemica-organica e frequenza.

Tabella 1. Effetti indesiderati correlati al trattamento	
Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) (CIOMS III)	
Patologie del sistema emolinfopoietico Raro:	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, o loro combinazioni, compresa pancitopenia, discrasie ematiche (vedere paragrafo 4.4), compresa anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario Raro:	Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Non comune:	Diminuzione di peso, anoressia Ipofosfatemia

Disturbi psichiatrici Non comune:	Difficoltà di parola, depressione, stupore, ansia
Patologie del sistema nervoso Comune: Raro:	Insonnia, sonnolenza, atassia, capogiri, cefalea Aumento della frequenza delle crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio Comune:	Diplopia, anomalie della visione
Patologie gastrointestinali Comune: Molto raro:	Nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale, diarrea Costipazione
Patologie epatobiliari Molto raro:	Epatite grave, insufficienza epatica acuta (a volte con esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Non comune: Raro:	Rash Reazioni da ipersensibilità (comprese sindrome di Stevens-Johnson, eruzioni cutanee bollose e necrolisi tossica epidermica) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie Molto raro:	Cristalluria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Non comune: Comune:	Andatura anormale Affaticamento

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici si sono osservati effetti indesiderati simili. Inoltre si sono osservate frequentemente infezioni delle vie aeree superiori. Tuttavia, la relazione con il trattamento non è probabile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Durante il programma clinico i pazienti che sono stati trattati inavvertitamente con sovradosaggi di felbamato variabili da 4.000 a 12.000 mg/die come parte di terapia aggiuntiva o come monoterapia hanno riportato eventi avversi di gravità da lieve a moderata. Questi comprendevano capogiri, stipsi, porpora, cefalea, nausea, vomito, diminuzione del peso corporeo, febbre, otite media, sonnolenza e leggera tachicardia (100 bpm).

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di sovradosaggio fino a 40.000 mg di felbamato. La maggior parte dei pazienti è guarita completamente. Gli eventi avversi comprendevano atassia, nistagmo, diplopia, agitazione, cristalluria o coma. Morti sono state segnalate in pazienti che avevano assunto dosi eccessive di più medicinali contemporaneamente, incluso il felbamato.

In caso di sovradosaggio si devono impiegare misure di supporto generale. Non è noto se felbamato sia eliminabile con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso, antiepilettici, codice ATC: N03AX10

Felbamato è un medicinale antiepilettico nuovo dal punto di vista chimico e farmacologico. Si tratta di un dicarbamato distinto dal punto di vista strutturale da altri dicarbamati conosciuti. Il suo preciso meccanismo d'azione è sconosciuto.

Meccanismo d'azione

Studi *in vitro* di binding recettoriale indicano che felbamato presenta uno scarso o nessun effetto inibitorio sul legame GABA-recettore e sul legame benzodiazepina-recettore. Felbamato, inoltre, non presenta alcun effetto eccitotossico e non antagonizza gli effetti neurotossici di NMDA, cainato o quisqualato *in vitro*, supportando quindi il fatto che felbamato non è un NMDA-antagonista.

Negli studi di farmacologia preclinica, l'attività anticonvulsivante di felbamato è stata dimostrata in un ampio spettro di modelli di crisi convulsive. Felbamato è efficace sia nel test da elettroshock massimale nel topo sia nel test da convulsioni da pentilentetrazolo sottocutaneo. È ugualmente efficace sulle crisi indotte da picrotossina e bicucullina. L'efficacia di felbamato nei modelli convulsivi indotti da elettroshock massimale o indotti chimicamente suggerisce che il medicinale esercita la sua attività antiepilettica aumentando la soglia convulsiva e prevenendo la diffusione della convulsione.

Efficacia e sicurezza clinica

Felbamato si è dimostrato efficace in cinque studi controllati in pazienti con crisi ad insorgenza parziale con o senza generalizzazione secondaria ed in uno studio nella sindrome di Lennox-Gastaut. Quest'ultimo studio comprendeva pazienti con crisi atoniche, crisi di assenza atipiche e convulsioni tonico-cloniche generalizzate. I risultati dello studio, in cui venivano impiegate dosi fino a 45 mg/kg/die o di 3.600 mg/die, se non minori, evidenziavano una relazione tra la concentrazione plasmatica ed il controllo delle crisi.

Felbamato era somministrato a dosi singole fino a 1.200 mg o in somministrazioni multiple da 200 a 600 mg BID fino a 28 giorni in volontari sani. In soggetti epilettici (crisi parziali) dosi multiple di 800 mg BID e 1.200 mg BID erano somministrate, rispettivamente, fino a 28 giorni e 6 settimane. Questi studi non evidenziavano alcuna reazione indesiderata clinicamente significativa a livello del sistema nervoso centrale e degli apparati cardiovascolare, ematopoietico, renale, epatico e respiratorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione per via orale di ¹⁴C felbamato a volontari sani, circa il 90 % di ogni dose era recuperata nelle urine con meno del 5 % nelle feci. La biodisponibilità sistemica assoluta non è stata valutata. Felbamato sembra comunque essere bene assorbito. Il cibo non influenza la velocità ed il grado di assorbimento di felbamato.

Biotrasformazione ed eliminazione

In base ai confronti sulle AUC, più dell'85 % della radioattività plasmatica era associata con felbamato immodificato.

In aggiunta al felbamato immodificato, i metaboliti identificati nell'urina umana comprendevano p-idrossifelbamato, 2-idrossifelbamato, derivati monocarbamati di felbamato, e metaboliti polari di felbamato (compresi i coniugati del felbamato).

Negli studi per somministrazione singola o ripetuta in soggetti sani ed epilettici il tempo per ottenere la concentrazione plasmatica massimale (T_{max}) variava da 2 a 6 ore dopo la somministrazione. L'emivita di eliminazione terminale di felbamato era da 15 a 23 ore.

A seguito di somministrazioni singole o ripetute a volontari sani di sesso maschile e pazienti con epilessia, felbamato evidenziava un comportamento farmacocinetico lineare a dosi fino a 3.600 mg/die, con aumenti dose-lineari nella AUC e nella C_{max} .

Legame proteico: felbamato risultava legato reversibilmente per il 22 % - 25 % alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Livelli plasmatici: studi clinici controllati di felbamato hanno evidenziato efficacia a concentrazioni medie plasmatiche tra 32 microgrammi/ml e 82 microgrammi/ml. In uno studio nella sindrome di Lennox-Gastaut, si è rilevato un effetto sulle crisi atoniche a concentrazioni medie di felbamato pari a 18 microgrammi/ml. In alcuni pazienti trattati con dosi entro il range raccomandato sono stati rilevati livelli di felbamato fino a 137 microgrammi/ml, tali livelli erano ben tollerati.

Distribuzione

Felbamato o i suoi metaboliti attraversano la barriera ematoencefalica.

Pazienti con compromissione renale: in uno studio di farmacocinetica a dose singola, la clearance e l'eliminazione del felbamato erano diminuite e l'emivita aumentata in relazione al grado di insufficienza renale. L'esposizione al felbamato (come AUC) era aumentata del 100 % circa nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min. rispetto ai soggetti di controllo (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti su microorganismi e su cellule di mammifero non hanno evidenziato alcuna attività di tipo mutageno. Gli studi di tossicità riproduttiva nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che felbamato non presenta tossicità riproduttiva, non è teratogeno e non ha alcun effetto sul parto e sull'allattamento.

Studi di tossicità acuta sono stati condotti nei topi (p.o.; i.p.), nei ratti (p.o.; i.p.) e nei cani (p.o.). La DL_{50} per via orale era superiore a 5 g/kg per i topi e nei ratti e superiore a 2 g/kg nei cani. Il modello di tossicità era caratterizzato principalmente da ptosi, atassia, tremore, ridotta attività e ridotto tono muscolare.

Negli studi di tossicità sull'animale di durata fino ad un anno, nel ratto, ma non nel cane, si evidenziavano modifiche a livello del fegato che possono far supporre una induzione enzimatica. In studi della durata di 2 anni, condotti in topi e ratti non si osservavano incrementi nella incidenza di tumori di origine benigna, maligna o nella incidenza globale di tumori. Una incidenza aumentata di tumori interstiziali dei testicoli nei ratti trattati con la dose elevata non è stata osservata nel gruppo trattato con la dose più bassa, o negli studi a un anno condotti nei ratti e nei cani o nel corso degli studi della durata di 2 anni nel topo. L'osservazione di questo tipo di tumore non è rara nel ratto; tuttavia, nell'uomo, i tumori delle cellule interstiziali dei testicoli sono rari. La rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo non è certa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

amido pregelatinizzato
cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
lattosio monoidrato
magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Tenere il blister ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il blister nell'imballaggio esterno.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

40, 50, 60, 90, 100, 120, 200, 400 compresse in blister (Aclar/PELD/PVC - Alu)

40, 50, 60, 90, 100, 120, 200, 400 compresse in flacone (HDPE)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TALOXIA 600 mg compresse A.I.C. n. 030822035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 maggio 1994

Data del rinnovo più recente: 16 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2020

TALOXIA 40 compresse per 600 mg

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (RRL)

Classe: A

Prezzo: € 79,11

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TALOXIA 600 mg/5 ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di TALOXIA sospensione orale contengono 600 mg di felbamato.

Eccipiente(i) con effetti noti

1,05 g di sorbitolo (E420) per 5 ml di TALOXIA sospensione orale.

6,5 mg di metilparaidrossibenzoato (E218) per 5 ml di TALOXIA sospensione orale.

1 mg di propilparaidrossibenzoato (E216) per 5 ml di TALOXIA sospensione orale.

10 mg di sodio benzoato (E211) per 5 ml di TALOXIA sospensione orale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale

Sospensione di colore bianco - bianco sporco, opaca e viscosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Felbamato non è indicato come trattamento antiepilettico di prima scelta. L'uso di felbamato è raccomandato nelle indicazioni di seguito riportate, dopo un'accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio in relazione alla discrasia ematica, in particolar modo alla anemia aplastica ed alla grave epatotossicità. Il rischio potenziale associato all'uso di felbamato deve essere valutato nei confronti dell'assenza di trattamenti medici alternativi.

- Terapia aggiuntiva per il trattamento di adulti e bambini di età pari o superiore a 4 anni portatori di sindrome di Lennox-Gastaut e che siano refrattari a tutti gli altri medicinali antiepilettici.

Un'accurata valutazione dell'efficacia di felbamato deve essere eseguita dopo 2 o 3 mesi di trattamento. Solo i pazienti che hanno ottenuto significativi miglioramenti clinici nelle convulsioni (per esempio una notevole riduzione nella frequenza delle convulsioni oppure nella loro gravità) durante tale periodo di tempo devono continuare il trattamento con felbamato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati prima dell'inizio del trattamento dei potenziali rischi associati all'uso di felbamato (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere informati del fatto che l'uso di felbamato è stato associato ad anemia aplastica e insufficienze epatiche, entrambe condizioni potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Felbamato deve essere usato solo sotto la sorveglianza di un neurologo oppure di un pediatra con esperienza nel trattamento dell'epilessia.

Posologia

SINDROME DI LENNOX-GASTAUT

Dosaggio negli adulti e negli adolescenti di età uguale o superiore a 14 anni:

Terapia aggiuntiva con altri medicinali antiepilettici: felbamato somministrato in combinazione con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o acido valproico può aumentare l'incidenza delle loro

reazioni avverse caratteristiche (vedere paragrafo 4.5). Iniziare il trattamento con felbamato alla dose dai 600 mg/die ai 1.200 mg/die, suddivisa in 2 o 3 somministrazioni. All'inizio della somministrazione di felbamato, ridurre le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o acido valproico somministrate congiuntamente, inizialmente del 20-30 %. La dose di felbamato può essere aggiustata con incrementi da 600 mg/die a 1.200 mg/die ad intervalli di circa una settimana fino ad un massimo di 3.600 mg/die suddivisi in 3 o 4 somministrazioni giornaliere. È necessario considerare l'aggiustamento delle dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e valproato a seguito di incrementi della dose di felbamato. Tuttavia le interazioni sono dose-dipendenti e soggette a variabilità individuale. Pertanto tutti gli aggiustamenti delle dosi dei medicinali antiepilettici concomitanti devono basarsi non solo sulla concentrazione plasmatica allo steady-state, ma anche sulle osservazioni cliniche.

Popolazione pediatrica

Dosaggio pediatrico: bambini da 4 a 11 anni e adolescenti da 12 a 14 anni

Terapia aggiuntiva con altri antiepilettici: felbamato in combinazione con carbamazepina, fenitoina, fenobarbital o acido valproico può aumentare l'incidenza delle loro caratteristiche reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5). Iniziare il trattamento con felbamato alla dose di 7,5 mg/kg/die fino a 15 mg/kg/die, suddivisi in 2 o 3 somministrazioni. All'inizio della terapia con felbamato, ridurre la dose di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o acido valproico somministrati congiuntamente, inizialmente del 20-30 %.

Ad intervalli di almeno 1 settimana, la dose di felbamato può essere aggiustata con incrementi da 7,5 mg/kg a 15 mg/kg fino ad un massimo di 45 mg/kg/die (non eccedere la dose giornaliera di 3.600 mg/die) suddivisi in 3 o 4 somministrazioni. Con l'aumentare delle dosi di felbamato è necessario considerare aggiustamenti della dose di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital e/o valproato. Tuttavia, le interazioni sono dose dipendenti e soggette a variabilità individuale. Perciò tutti gli aggiustamenti delle dosi dei medicinali antiepilettici concomitanti non devono essere basati esclusivamente sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state, ma anche su osservazioni cliniche.

La prescrizione di Taloxa sospensione orale deve essere fornita in millilitri (vedere la tabella di conversione sottostante che dà la dose milligrammo in millilitri).

Le dosi indicate nella tabella sottostante si applicano soltanto a pazienti di età uguale o superiore a 4 anni. Queste dosi giornaliere devono essere somministrate in dosi suddivise durante il giorno.

Tabella 1 Dosi totali giornaliere in ml per differenti regimi di dosaggio e pesi pediatrici. La dose giornaliera deve essere somministrata in due, tre o quattro dosi suddivise durante il giorno (vedere il paragrafo sottostante).

Tabella 1	Dose totale giornaliera in ml da somministrarsi durante il giorno					
Peso corporeo in kg	7,5 mg/kg	15 mg/kg	22,5 mg/kg	30 mg/kg	37,5 mg/kg	45 mg/kg
12	0,8	1,5	2,3	3,0	3,8	4,5
14	0,9	1,8	2,6	3,5	4,4	5,3
16	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0
18	1,1	2,3	3,4	4,5	5,6	6,8
20	1,3	2,5	3,8	5,0	6,3	7,5
22	1,4	2,8	4,1	5,5	6,9	8,3
24	1,5	3,0	4,5	6,0	7,5	9,0
26	1,6	3,3	4,9	6,5	8,1	9,8
28	1,8	3,5	5,3	7,0	8,8	10,5
30	1,9	3,8	5,6	7,5	9,4	11,3
32	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	12,0
34	2,1	4,3	6,4	8,5	10,6	12,8
36	2,3	4,5	6,8	9,0	11,3	13,5
38	2,4	4,8	7,1	9,5	11,9	14,3
40	2,5	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0

Uso pediatrico: La sicurezza e l'efficacia di felbamato nei bambini di età inferiore ai 4 anni non sono state ancora stabilite.

Popolazione geriatrica

Uso in pazienti geriatrici: basandosi sui dati clinici limitati in pazienti di età superiore a 65 anni trattati con felbamato, non sono necessarie restrizioni riguardo al trattamento dei pazienti anziani. Tuttavia, in generale, l'aggiustamento della dose nel paziente anziano deve essere cauto.

Pazienti con compromissione renale

Dosaggio in pazienti con insufficienza renale: nei pazienti con valori di clearance della creatinina < 50 ml/min., le dosi iniziali di felbamato devono essere dimezzate e il successivo aggiustamento della dose deve essere eseguito con cautela.

Pazienti con compromissione epatica

Dosaggio in pazienti con disfunzione epatica: felbamato non deve essere usato in pazienti con (una storia di) disfunzione epatica dato il rischio di epatotossicità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il cibo non influenza la velocità ed il grado di assorbimento di felbamato.

Modo di somministrazione

Agitare bene il flacone prima dell'uso.

Una siringa con marchio CE da 5,0 ml per applicazione orale con graduazione da 0,1 ml è fornita con Taloxa sospensione. La linea di 0,1 ml misura una dose di 12 mg; la linea di 0,5 ml, 60 mg; e la linea di 5,0 ml, 600 mg di felbamato.

4.3 Controindicazioni

Felbamato è controindicato nei pazienti con:

- anamnesi di discrasia ematica o disfunzioni epatiche.
- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Informazioni per i pazienti: Prima di iniziare la terapia, i pazienti devono essere informati del fatto che l'uso di felbamato è stato associato ad anemia aplastica e insufficienza epatica, entrambe condizioni potenzialmente fatali.

Discrasie ematiche: In concomitanza con l'uso di felbamato sono stati riscontrati numerosi gravi effetti secondari di tipo ematologico, tra cui trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia, anemia e anemia aplastica.

La più grave di queste è l'anemia aplastica, che è stata fatale nel 30 % dei casi. L'incidenza è stata valutata all'incirca un caso su 4.000 pazienti trattati, che rappresenta un importante incremento (100 volte maggiore) rispetto alla quota attesa (da 2 a 5 casi per un milione di persone all'anno). Di conseguenza, felbamato deve essere usato solo in pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut refrattaria, quando non sono disponibili trattamenti medici alternativi.

I casi di anemia aplastica sono stati osservati dai 2 ai 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con felbamato. Tuttavia, il danno alle cellule del midollo osseo che è ritenuto essere il responsabile dell'aplasia può essere presente da settimane a mesi prima. Di conseguenza, anche i pazienti che hanno sospeso la terapia con felbamato permangono a rischio di sviluppo di anemia aplastica ancora per alcuni mesi dopo la sospensione del trattamento. Non è ancora certo se il rischio di sviluppo dell'anemia aplastica cambi con la durata dell'esposizione. Perciò, non può essere escluso che un paziente, che sia stato trattato con felbamato senza segni di anomalie ematologiche per lunghi periodi di tempo, sia a rischio.

- Un emocromo completo con formula leucocitaria deve essere effettuato prima dell'inizio del trattamento con felbamato ed ogni 2 settimane durante il trattamento.

- Se il risultato dell'emocromo mostra neutropenia (neutrofili $< 1.500/\text{mm}^3$) e/o trombocitopenia (piastrine $< 150.000/\text{mm}^3$) felbamato deve essere sospeso e il paziente deve essere esaminato attentamente per una possibile anemia aplastica.
- Deve essere effettuato un accurato monitoraggio dei sintomi clinici quali ecchimosi, petecchie, sanguinamento o segni di infezione e/o anemia (stanchezza, debolezza, ecc.). Se questi sintomi sono presenti, deve essere effettuato immediatamente un emocromo completo.

Epatotossicità: casi gravi di insufficienza epatica acuta (con esito fatale nel 30 % dei casi) sono stati riportati in pazienti che assumevano felbamato.

- I test di funzionalità epatica (AST, ALT, bilirubina) devono essere effettuati prima del trattamento con felbamato. I pazienti che presentano un anormale livello di funzionalità epatica non devono essere trattati con felbamato.
- Durante il trattamento con felbamato, test di funzionalità epatica devono essere effettuati ogni 2 settimane. I pazienti che sviluppano disfunzioni epatiche clinicamente significative devono sospendere il trattamento con felbamato.
- I pazienti che mostrano sintomi quali ittero, anoressia, nausea, vomito e dolori addominali devono effettuare immediatamente i test di funzionalità epatica.

Questo medicinale contiene 1,05 g di sorbitolo (E420) per 5 ml di sospensione orale. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati. Sorbitolo è una fonte di fruttosio; ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale. Sorbitolo può causare problemi gastrointestinali e avere un lieve effetto lassativo.

Felbamato sospensione orale contiene metile e propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 5 ml, cioè essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene 10 mg di sodio benzoato per 5 ml.

I pazienti devono essere ben idratati durante l'assunzione di felbamato, per ridurre le probabilità di cristalluria, che è stata riportata molto raramente.

Ipersensibilità:

- Felbamato deve essere utilizzato con cautela in pazienti che hanno dimostrato reazioni da ipersensibilità ad altri carbamati.
- Reazioni da ipersensibilità grave, compresi shock anafilattico, sindrome di Stevens-Johnson, eruzioni cutanee bollose e necrosi epidermica sono state riportate con la somministrazione di felbamato. Queste reazioni sono state osservate tipicamente da due a tre settimane dopo l'inizio del trattamento. I sintomi comprendevano rash, febbre, gonfiori delle mucose ed anafilassi, leucopenia, trombocitopenia, valori aumentati dei test di funzionalità epatica, artralgia, mialgia e faringite. Nel caso di ipersensibilità a felbamato, si deve interrompere il trattamento ed iniziare una terapia sintomatica adatta.

Interruzione di felbamato: i medicinali antiepilettici compreso felbamato generalmente non devono essere mai sospesi bruscamente a causa di un possibile aumento della frequenza delle crisi. Tuttavia, se la gravità dell'evento(i) avverso(i) giustifica una sospensione immediata la si deve effettuare sotto un'attenta supervisione del medico. In pazienti in cui è stato interrotto per grave(i) evento(i) avverso(i), felbamato non deve essere risomministrato.

Aumento della frequenza delle convulsioni: come descritto per altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti possono andare incontro ad un aumento della frequenza delle convulsioni o all'insorgenza di nuovi tipi di convulsioni (vedere paragrafo 4.8). Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di un medicinale antiepilettico concomitante od un effetto paradossale.

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con medicinali antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi clinici controllati randomizzati verso placebo con medicinali antiepilettici ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con felbamato.

Pertanto i pazienti devono essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso deve essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) devono essere istruiti ad avvertire il medico qualora emergano segni di ideazione o comportamento suicidari.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Felbamato altera le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico e/o dei loro metaboliti. Per ridurre la probabilità di possibili reazioni indesiderate dovute ad interazioni farmacologiche, le dosi di carbamazepina, fenitoina, fenobarbital ed acido valproico devono essere ridotte come necessario, basandosi sulle osservazioni cliniche e se possibile sulle concentrazioni plasmatiche allo steady-state (vedere paragrafo 4.2).

Effetti di felbamato su altri medicinali antiepilettici:

Carbamazepina: felbamato diminuisce la concentrazione plasmatica di carbamazepina allo steady-state di circa il 25 %, mentre si osservano livelli crescenti di carbamazepina epossido di circa il 50 %.

Fenitoina: felbamato inibisce la clearance di fenitoina in modo dose-dipendente. La concentrazione plasmatica di fenitoina può aumentare dal 20 % al 60 %.

Fenobarbital: felbamato alla dose di 1.200 mg BID aumenta l'AUC del fenobarbital del 25 % circa.

Acido valproico: felbamato a dosi di 600 mg o 1.200 mg BID aumenta la concentrazione plasmatica allo steady-state di valproato in modo dose-dipendente, lineare. Con la dose inferiore di felbamato, la AUC e la concentrazione minima allo steady-state di valproato aumentavano rispettivamente del 28 % e del 18 %; questi valori aumentavano in modo proporzionale alla dose più elevata di felbamato.

Clonazepam, oxcarbazepina, vigabatrin e lamotrigina: sebbene felbamato a dosi di 1.200 mg ogni 12 ore produceva variazioni statisticamente significative nella farmacocinetica di clonazepam, lamotrigina e vigabatrin, queste modifiche erano minime e potevano non essere clinicamente rilevanti. Non è stata osservata nessuna variazione della farmacocinetica del metabolita attivo monoidrossilato della oxcarbazepina. Poiché una interazione farmacodinamica di felbamato con ognuno di questi medicinali non può essere esclusa, gli aggiustamenti posologici devono essere basati sempre su risposta clinica e tollerabilità.

Effetti di altri medicinali antiepilettici su felbamato:

Carbamazepina/Fenitoina/Fenobarbital: quando carbamazepina o fenitoina vengono co-somministrati con felbamato, la riduzione nella concentrazione plasmatica allo steady-state di felbamato può avvicinarsi al 20 %. La somministrazione contemporanea di fenobarbital provoca la riduzione del 35 % delle concentrazioni minime di felbamato allo steady-state.

Acido valproico: valproato sembra dotato di effetti minimi sulla clearance di felbamato; tuttavia in uno studio si sono rilevate concentrazioni minime allo steady-state di felbamato circa del 50 % più elevate di quelle ottenute con felbamato in monoterapia.

Interazioni fra felbamato e medicinali non-antiepilettici

Contraccettivi orali: il felbamato riduceva del 42 % l'AUC del gestodene e del 13 % l'AUC dell'etinilestradiolo nelle donne trattate con un'associazione a basso dosaggio di contraccettivi orali. L'efficacia e la tollerabilità di contraccettivi orali può essere alterata. Altre combinazioni non sono state studiate.

Effetti di felbamato sul citocromo P450:

È stato dimostrato che il felbamato è un substrato per CYP3A4 e CYP2E1, ma l'inibizione di queste vie di metabolizzazione minori non fa prevedere conseguenze sulla farmacocinetica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare adeguate precauzioni contraccettive durante il trattamento e fino ad 1 mese dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

La sicurezza d'uso di questo medicinale in gravidanza non è stata stabilita. Gli studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato alcun danno per il feto imputabile al felbamato, tuttavia si è osservato passaggio placentare di felbamato (vedere paragrafo 5.3). Poiché gli studi di riproduzione negli animali non sono sempre predittivi della risposta negli esseri umani, e data la potenziale soppressione del midollo osseo fetale e l'epatotossicità, felbamato non deve essere utilizzato in donne in età fertile che non utilizzano adeguate precauzioni contraccettive e nelle donne in gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario.

Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale

Alle donne in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica. La necessità del trattamento con farmaci antiepilettici deve essere valutata quando una donna sta pianificando una gravidanza. Deve essere evitata l'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici nelle donne in trattamento per l'epilessia, in quanto ciò può portare alla comparsa improvvisa di crisi convulsive che possono avere gravi conseguenze per la donna e per il bambino non ancora nato.

È preferibile l'utilizzo della monoterapia alla dose minima efficace laddove possibile, poiché la terapia multipla con farmaci antiepilettici può essere associata ad un rischio maggiore di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda degli antiepilettici associati.

Allattamento

Il felbamato viene escreto nel latte materno. Pertanto, a causa del potenziale rischio di epatotossicità e di soppressione del midollo osseo indotta da felbamato, nei bambini che ricevono latte materno, felbamato non deve essere somministrato a donne in allattamento.

Fertilità

Studi di riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno evidenziato compromissione della fertilità imputabile al felbamato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Si devono avvisare i pazienti che lamentano capogiri e sonnolenza di evitare attività potenzialmente pericolose.

4.8 Effetti indesiderati

Felbamato è associato ad un'aumentata incidenza di discrasie ematiche (vedere paragrafo 4.4), compresa l'anemia aplastica. Altri eventi avversi gravi di tipo ematologico includono rari casi di trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia o combinazioni delle stesse, inclusa la pancitopenia. Alcuni di questi sono stati riportati come parte di una reazione di ipersensibilità acuta (vedere paragrafo 4.4). Con l'uso di felbamato sono stati riportati alcuni casi di epatite grave, inclusa insufficienza epatica acuta con esito fatale (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici nei pazienti adulti trattati con felbamato come terapia aggiuntiva e considerati correlati alla terapia sono elencati nella tabella seguente, suddivisi per classe sistemica-organica e frequenza.

Tabella 2. Effetti indesiderati correlati al trattamento Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) (CIOMS III)	
Patologie del sistema emolinfopoietico Raro:	Trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, anemia, o loro combinazioni, compresa pancitopenia, discrasie ematiche (vedere paragrafo 4.4), compresa anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario Raro:	Shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Comune: Non comune:	Diminuzione di peso, anoressia Ipfosfatemia
Disturbi psichiatrici Non comune:	Difficoltà di parola, depressione, stupore, ansia
Patologie del sistema nervoso Comune: Raro:	Insonnia, sonnolenza, atassia, capogiri, cefalea Aumento della frequenza delle crisi epilettiche (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio Comune:	Diplopia, anomalie della visione
Patologie gastrointestinali Comune: Molto raro:	Nausea, vomito, dispepsia, dolore addominale, diarrea Costipazione
Patologie epatobiliari Molto raro:	Epatite grave, insufficienza epatica acuta (a volte con esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Non comune: Raro:	Rash Reazioni da ipersensibilità (comprese sindrome di Stevens-Johnson, eruzioni cutanee bollose e necrolisi tossica epidermica) (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie Molto raro:	Cristalluria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Non comune: Comune:	Andatura anormale Affaticamento

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici si sono osservati effetti indesiderati simili. Inoltre si sono osservate frequentemente infezioni delle vie aeree superiori. Tuttavia, la relazione con il trattamento non è probabile.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Durante il programma clinico i pazienti che sono stati trattati inavvertitamente con sovradosaggi di felbamato variabili da 4.000 a 12.000 mg/die come parte di terapia aggiuntiva o come monoterapia hanno riportato eventi avversi di gravità da lieve a moderata. Questi comprendevano capogiri, stipsi, porpora, cefalea, nausea, vomito, diminuzione del peso corporeo, febbre, otite media, sonnolenza e leggera tachicardia (100 bpm).

Dopo la commercializzazione, sono stati riportati casi di sovradosaggio fino a 40.000 mg di felbamato. La maggior parte dei pazienti è guarita completamente. Gli eventi avversi comprendevano atassia, nistagmo, diplopia, agitazione, cristalluria o coma. Morti sono state segnalate in pazienti che avevano assunto dosi eccessive di più medicinali contemporaneamente, incluso il felbamato.

In caso di sovradosaggio si devono impiegare misure di supporto generale. Non è noto se felbamato sia eliminabile con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sistema nervoso, antiepilettici, codice ATC: N03AX10

Felbamato è un medicinale antiepilettico nuovo dal punto di vista chimico e farmacologico. Si tratta di un dicarbamato distinto dal punto di vista strutturale da altri dicarbamati conosciuti. Il suo preciso meccanismo d'azione è sconosciuto.

Meccanismo d'azione

Studi *in vitro* di binding recettoriale indicano che felbamato presenta uno scarso o nessun effetto inibitorio sul legame GABA-recettore e sul legame benzodiazepina-recettore. Felbamato, inoltre, non presenta alcun effetto eccitotossico e non antagonizza gli effetti neurotossici di NMDA, cainato o quisqualato *in vitro*, supportando quindi il fatto che felbamato non è un NMDA-antagonista.

Negli studi di farmacologia preclinica, l'attività anticonvulsivante di felbamato è stata dimostrata in un ampio spettro di modelli di crisi convulsive. Felbamato è efficace sia nel test da elettroshock massimale nel topo sia nel test da convulsioni da pentilentetrazolo sottocutaneo. È ugualmente efficace sulle crisi indotte da picrotossina e bicucullina. L'efficacia di felbamato nei modelli convulsivi indotti da elettroshock massimale o indotti chimicamente suggerisce che il medicinale esercita la sua attività antiepilettica aumentando la soglia convulsiva e prevenendo la diffusione della convulsione.

Efficacia e sicurezza clinica

Felbamato si è dimostrato efficace in cinque studi controllati in pazienti con crisi ad insorgenza parziale con o senza generalizzazione secondaria ed in uno studio nella sindrome di Lennox-Gastaut. Quest'ultimo studio comprendeva pazienti con crisi atoniche, crisi di assenza atipiche e convulsioni tonico-cloniche generalizzate. I risultati dello studio, in cui venivano impiegate dosi fino a

45 mg/kg/die o di 3.600 mg/die, se non minori, evidenziavano una relazione tra la concentrazione plasmatica ed il controllo delle crisi.

Felbamato era somministrato a dosi singole fino a 1.200 mg o in somministrazioni multiple da 200 a 600 mg BID fino a 28 giorni in volontari sani. In soggetti epilettici (crisi parziali) dosi multiple di 800 mg BID e 1.200 mg BID erano somministrate, rispettivamente, fino a 28 giorni e 6 settimane. Questi studi non evidenziavano alcuna reazione indesiderata clinicamente significativa a livello del sistema nervoso centrale e degli apparati cardiovascolare, ematopoietico, renale, epatico e respiratorio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito della somministrazione per via orale di ¹⁴C felbamato a volontari sani, circa il 90 % di ogni dose era recuperata nelle urine con meno del 5 % nelle feci. La biodisponibilità sistemica assoluta non è stata valutata. Felbamato sembra comunque essere bene assorbito. Il cibo non influenza la velocità ed il grado di assorbimento di felbamato.

Biotrasformazione ed eliminazione

In base ai confronti sulle AUC, più dell'85 % della radioattività plasmatica era associata con felbamato immodificato.

In aggiunta al felbamato immodificato, i metaboliti identificati nell'urina umana comprendevano p-idrossifelbamato, 2-idrossifelbamato, derivati monocarbamati di felbamato, e metaboliti polari di felbamato (compresi i coniugati del felbamato).

Negli studi per somministrazione singola o ripetuta in soggetti sani ed epilettici il tempo per ottenere la concentrazione plasmatica massimale (T_{max}) variava da 2 a 6 ore dopo la somministrazione.

L'emivita di eliminazione terminale di felbamato era da 15 a 23 ore.

A seguito di somministrazioni singole o ripetute a volontari sani di sesso maschile e pazienti con epilessia, felbamato evidenziava un comportamento farmacocinetico lineare a dosi fino a 3.600 mg/die, con aumenti dose-lineari nella AUC e nella C_{max} .

Legame proteico: felbamato risultava legato reversibilmente per il 22 % - 25 % alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina.

Livelli plasmatici: studi clinici controllati di felbamato hanno evidenziato efficacia a concentrazioni medie plasmatiche tra 32 microgrammi/ml e 82 microgrammi/ml. In uno studio nella sindrome di Lennox-Gastaut, si è rilevato un effetto sulle crisi atoniche a concentrazioni medie di felbamato pari a 18 microgrammi/ml. In alcuni pazienti trattati con dosi entro il range raccomandato sono stati rilevati livelli di felbamato fino a 137 microgrammi/ml, tali livelli erano ben tollerati.

Distribuzione

Felbamato o i suoi metaboliti attraversano la barriera ematoencefalica.

Pazienti con compromissione renale: in uno studio di farmacocinetica a dose singola, la clearance e l'eliminazione del felbamato erano diminuite e l'emivita aumentata in relazione al grado di insufficienza renale. L'esposizione al felbamato (come AUC) era aumentata del 100 % circa nei pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/min. rispetto ai soggetti di controllo (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi condotti su microorganismi e su cellule di mammifero non hanno evidenziato alcuna attività di tipo mutageno. Gli studi di tossicità riproduttiva nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che felbamato non presenta tossicità riproduttiva, non è teratogeno e non ha alcun effetto sul parto e sull'allattamento.

Studi di tossicità acuta sono stati condotti nei topi (p.o.; i.p.), nei ratti (p.o.; i.p.) e nei cani (p.o.). La DL_{50} per via orale era superiore a 5 g/kg per i topi e nei ratti e superiore a 2 g/kg nei cani. Il modello di

tossicità era caratterizzato principalmente da ptosi, atassia, tremore, ridotta attività e ridotto tono muscolare.

Negli studi di tossicità sull'animale di durata fino ad un anno, nel ratto, ma non nel cane, si evidenziavano modifiche a livello del fegato che possono far supporre una induzione enzimatica. In studi della durata di due anni, condotti in topi e ratti non si osservavano incrementi nella incidenza di tumori di origine benigna, maligna o nella incidenza globale di tumori. Una incidenza aumentata di tumori interstiziali dei testicoli nei ratti trattati con la dose elevata non è stata osservata nel gruppo trattato con la dose più bassa, o negli studi a un anno condotti nei ratti e nei cani o nel corso degli studi della durata di due anni nel topo. L'osservazione di questo tipo di tumore non è rara nel ratto; tuttavia, nell'uomo, i tumori delle cellule interstiziali dei testicoli sono rari. La rilevanza di questi risultati per il rischio nell'uomo non è certa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sorbitolo (E420)
glicerolo (E422)
cellulosa dispersibile (cellulosa microcristallina + carmellosa sodica)
simeticone emulsione
saccarina sodica
metile paraidrossibenzoato (E218)
polisorbato 80
propile paraidrossibenzoato (E216)
sodio benzoato (E211)
Prosweet "G" #859*
acqua purificata

*Composizione di Prosweet "G" #859: glicerolo (E422), vanillina, etilmaltolo

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni, 1 mese dopo la prima apertura del flacone.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

50, 100, 230, 250, 450, 2300 ml in flacone (vetro)
50, 100, 230, 250, 450, 2300 ml in flacone (HDPE)

È inclusa una siringa da 5,0 ml per applicazione orale con marchio CE (vedere paragrafo 6.6).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Agitare bene prima dell'uso.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.

Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TALOXIA 600 mg/5 ml sospensione orale

230 ml in flacone (vetro) A.I.C. n. 030822011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 dicembre 1995

Data del rinnovo più recente: 2 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2020