



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-403-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Enero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-010462-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010462-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KINAPLASE / ZONISAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZONISAMIDA 25 mg – 50 mg – 100 mg, aprobada por Certificado N° 50.832.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada KINAPLASE / ZONISAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, ZONISAMIDA 25 mg – 50 mg – 100 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Práctiquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.832, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010462-17-3

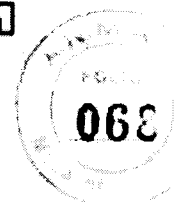
Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.01.18 09:55:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUI7
30715117564
Date: 2018.01.18 09:55:05 -0300

ORIGINAL

TEVA



PROYECTO DE PROSPECTO

**KINAPLASE
ZONISAMIDA**

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Kinaplaste 25 mg: Zonisamida 25 mg.

Kinaplaste 50 mg: Zonisamida 50 mg.

Kinaplaste 100 mg: Zonisamida 100 mg.

Excipientes: Polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, lactosa anhidra, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AX15)

INDICACIONES

Zonisamida está indicado como terapia adjunta al tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia.

Está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización en adultos con epilepsia recién diagnosticada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Zonisamida es un fármaco antiepiléptico, clasificado químicamente como sulfamida (1,2-benzisoxazol-3-metanesulfonamida) sin relación con otros antiepilépticos.

Mecanismo de acción: Se desconoce el mecanismo de acción por medio del cual el Zonisamida ejerce su efecto. Zonisamida demostró ejercer una acción anticonvulsivante en varios modelos experimentales animales. Zonisamida puede producir estos efectos a través de su acción sobre los canales de sodio y de calcio. Estudios farmacológicos *in vitro* sugieren que Zonisamida bloquea los canales de sodio y reduce las corrientes de ingreso transitorio voltaje dependientes (canales de Ca²⁺ tipo T), estabilizando, por ende, las membranas neuronales y suprimiendo la hipersincronización neuronal. Estudios de ligadura *in vitro* han demostrado que Zonisamida se une al complejo ionóforo de receptores del GABA/benzodiazepina de una manera alostérica, lo cual no produce variaciones en el flujo de cloruro.

Otros estudios *in vitro* han demostrado que el Zonisamida suprime la actividad eléctrica conducida sinápticamente sin afectar las respuestas postsinápticas del GABA o glutamato. En consecuencia, Zonisamida aparentemente no potencia la actividad sináptica del GABA. *In vivo*, estudios de microdiálisis demostraron que la Zonisamida facilita tanto la neurotransmisión dopaminérgica como la serotoninérgica.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TELVA

069

Después de una dosis oral de 200–400 mg de Zonisamida, las concentraciones plasmáticas máximas (rango: 2–5 µg/ml) en voluntarios normales se alcanzaron en 2 a 6 horas. En presencia de alimentos, se prolonga el tiempo hasta la concentración máxima, que aparece a las 4–6 horas, pero la ingestión de alimentos no causa efecto alguno sobre la biodisponibilidad de Zonisamida. Zonisamida se une extensivamente a los eritrocitos, dando como resultado una concentración de Zonisamida ocho veces mayor en glóbulos rojos que en plasma. La farmacocinética de Zonisamida es proporcional a la dosis en el rango de 200–400 mg, pero la C_{max} y el área bajo la curva aumentan desproporcionadamente con 800 mg, tal vez debido a la unión saturable de Zonisamida a los glóbulos rojos. Una vez alcanzada una dosis estable, el estado de equilibrio se obtiene dentro de los 14 días. El tiempo medio de eliminación de Zonisamida en plasma es de aproximadamente 63 horas. En concentraciones de 1,0–7,0 µg/ml, Zonisamida se une en aproximadamente un 40% a proteínas plasmáticas, sin verse afectada en presencia de concentraciones terapéuticas de otros antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina.

Metabolismo y excreción: Zonisamida es eliminado primariamente en orina en forma no modificada y como el glucurónido de un metabolito. Después de la administración de dosis múltiples, el 62% de la dosis marcada con C¹⁴ se recuperó en orina, y un 3% se recuperó en heces hasta el día 10. De la dosis eliminada, el 35% se recuperó como Zonisamida, el 15% como N-acetil Zonisamida y el 50% en forma del glucurónido de 2-sulfamoilacetil fenol. La reducción de Zonisamida a 2-sulfamoilacetil fenol es mediada por la isozima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4). Zonisamida no induce su propio metabolismo. La depuración de Zonisamida aumenta en pacientes que reciben en forma concurrente antiepilépticos inductores enzimáticos.

Insuficiencia renal: La depuración renal de Zonisamida disminuye con la función renal decreciente. La insuficiencia renal acentuada (depuración de creatinina < 20 ml/min) se asocia con un incremento del área bajo la curva de Zonisamida del 35% (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

Enfermedades hepáticas: No se ha estudiado la farmacocinética de Zonisamida en pacientes con deterioro de la función hepática (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

Edad: La farmacocinética de una dosis única de 300 mg de Zonisamida resulta similar en sujetos jóvenes y ancianos.

Interacciones de Zonisamida con otros antiepilépticos:

La administración concurrente con fármacos que inducen o inhiben la CYP3A4 puede alterar las concentraciones séricas de Zonisamida. La administración concomitante de fenitoína y carbamazepina aumenta la depuración plasmática de Zonisamida. La vida media de Zonisamida disminuye a 27 horas a través de la fenitoína, a 38 horas por la acción del fenobarbital y la carbamazepina y a 46 horas por la interacción con el valproato. La unión de la fenitoína y carbamazepina a proteínas plasmáticas no se vio afectada por la administración de Zonisamida (ver PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas).

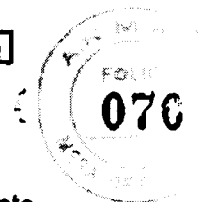
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA



POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zonisamida puede usarse como monoterapia ó añadirse a una terapia existente para el tratamiento crisis parciales en adultos. No se han establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 16 años de edad. Zonisamida se debe administrar en una o dos tomas diarias, en cápsulas de 50 mg ó 100 mg. Zonisamida se administra por vía oral y se puede tomar con o sin alimentos. Las cápsulas se deben tragar enteras.

Adultos mayores de 16: El médico prescriptor de este medicamento debe ser consciente de que, debido a la prolongada vida media de Zonisamida, es necesario un periodo de dos semanas a seis semanas para lograr niveles de equilibrio al alcanzar una dosis estable o después de ajustar la dosis. Si bien el esquema que se describe a continuación es habitualmente bien tolerado, es posible que el profesional desee prolongar la duración del tratamiento con las dosis menores a fin de poder evaluar cuidadosamente los efectos de Zonisamida en estado de equilibrio, considerando que muchos de los efectos secundarios son más frecuentes con dosis de 300 mg por día y superiores.

Monoterapia

La dosis inicial debe ser de 100 mg por día. Al cabo de dos semanas, se puede aumentar la dosis a 200 mg/día durante un período mínimo de dos semanas. Luego de la cuarta semana, se puede aumentar a 300 mg/día. Si requiere dosis mayores se podrá aumentar a intervalos de dos semanas en 100 mg hasta un máximo de 500 mg al día.

Como tratamiento concomitante

Con inductores de CYP3A4: Se iniciará con 50 mg/día en dosis divididas, a la segunda semana se aumentará la dosis a 100 mg/día (dosis dividida). Luego entre la tercera y la quinta semana se podrá aumentar a intervalos semanales en aumentos de 100 mg hasta alcanzar dosis de 300-500 mg/día.

Sin inductores de CYP3A4: se iniciará con 50 mg en dosis divididas en las primeras dos semanas. Entre la tercer y cuarta semana se podrá llevar la dosis a 100 mg/día en dos dosis divididas. Entre la quinta y décima semana se podrá aumentar en 100 mg cada dos semanas hasta una dosis máxima de 500 mg/día en dosis divididas.

Pacientes con enfermedad renal o hepática: Dado que Zonisamida es metabolizado en el hígado y excretado por los riñones, los pacientes con enfermedad renal o hepática leve o moderada, deben ser tratados con precaución y podrían requerir una titulación más lenta y monitoreo más frecuente. En vistas de la excreción renal del fármaco, el mismo deberá suspenderse si se observa aumento de la creatinina sérica o si se desarrolla insuficiencia renal.

En pacientes añosos: hay información limitada a cerca del uso de Kinaplaste en este grupo poblacional.

Población pediátrica (6 años y mayores):

Aumento de la dosis y mantenimiento: KINAPLASE debe añadirse a una terapia existente en la población pediátrica de 6 años y mayores. La dosis debe ajustarse en función del efecto clínico. Algunos pacientes, especialmente aquellos que no tomen inductores de CYP3A4, podrán responder a dosis más bajas. Los médicos deben llamar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores sobre el alerta al paciente (que aparece en el prospecto) relativo a la prevención de la insolación.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

Población pediátrica (6 años y mayores) – recomendaciones sobre el aumento de la dosis y el régimen de mantenimiento:

Régimen de tratamiento	Fase de ajuste de la dosis		Dosis de mantenimiento habitual	
Tratamiento concomitante - con inductores de CYP3A4	Semana 1	Semanas 2 a 8	Pacientes con un peso de 20 a 55 kg ^a	Pacientes con un peso >55 kg
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a intervalos semanales en aumentos de 1 mg/kg	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
- sin inductores de CYP3A4	Semana 1 + 2	Semanas ≥3	6 a 8 mg/kg/día (una vez al día)	300 a 500 mg/día (una vez al día)
	1 mg/kg/día (una vez al día)	Aumentar a intervalos de dos semanas en aumentos de 1 mg/kg		

^a Para asegurarse de que se mantiene la dosis terapéutica, se debe controlar el peso del niño y revisar la dosis a medida que cambie el peso hasta alcanzar un peso de 55 kg. El régimen posológico es de 6-8 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 500 mg/día.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Zonisamida en niños menores de 6 años ni en niños con un peso inferior a 20 kg.

Hay datos limitados de estudios clínicos en pacientes con un peso corporal inferior a 20 kg. Por lo tanto, se debe tratar con precaución a los niños de 6 años y mayores con un peso inferior a 20 kg.

No siempre es posible obtener de forma precisa la dosis calculada con las concentraciones de KINAPLASE comercialmente disponibles. Por lo tanto, en estos casos se recomienda redondear, hacia arriba o hacia abajo, la dosis total de KINAPLASE a la dosis más próxima disponible que se pueda obtener con las concentraciones de KINAPLASE comercialmente disponibles (25 mg, 50 mg y 100 mg).

Retirada: Cuando vaya a interrumpirse el tratamiento con KINAPLASE, deberá retirarse paulatinamente. En estudios clínicos con pacientes pediátricos, se realizó el ajuste descendente de la dosis a intervalos semanales con reducciones de unos 2 mg/kg (es decir, de acuerdo con el programa de la siguiente Tabla).

Población pediátrica (6 años y mayores) – programa recomendado de reducción de la dosis:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

PIZZA



Peso	Reducir a intervalos semanales con reducciones de:
20-28 kg	25 a 50 mg/día*
29-41 kg	50 a 75 mg/día*
42-55 kg	100 mg/día*
>55 kg	100 mg/día*

Nota: * Todas las dosis se administran una vez al día.

CONTRAINDICACIONES

ZONISAMIDA está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad a las sulfamidas o al Zonisamida. Se desaconseja el uso de Zonisamida durante el embarazo, la lactancia, y en niños menores de 6 años.

ADVERTENCIAS

Se han descrito casos fatales, aunque raras veces, como resultado de reacciones severas al grupo químico de las sulfamidas (Zonisamida es una sulfamida) incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, necrosis hepática fulminante, agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas. Tales reacciones pueden aparecer al volver a administrar una sulfamida sin tener en cuenta la vía de administración. Si se presentan signos de hipersensibilidad u otras reacciones serias, debe discontinuarse el tratamiento con Zonisamida de inmediato. A continuación se describen reacciones adversas al Zonisamida específicas de las sulfamidas.

Reacciones cutáneas serias: Se deberá considerar la posibilidad de discontinuar la administración de Zonisamida en pacientes que desarrollan una erupción cutánea sin ninguna otra explicación. Si no se interrumpe la administración del fármaco, se deberá observar a los pacientes con frecuencia. Se han reportado casos fatales de erupción cutánea severa (síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) en pacientes que recibían Zonisamida además de otros fármacos. En los ensayos aleatorizados, controlados con placebo, llevados a cabo en EE.UU. y Europa, 6 de los 269 (2,2%) pacientes tratados con Zonisamida debieron interrumpir el tratamiento por erupción cutánea en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. A lo largo de todos los ensayos realizados en EE.UU. y Europa, se informó erupción cutánea que motivó la interrupción del tratamiento con Zonisamida en el 1,4% de los pacientes (12,0 eventos por cada 1000 paciente/año/exposición). Por lo general, la erupción cutánea apareció temprano durante el tratamiento, el 85% la reportó en el término de 16 semanas en los estudios estadounidenses y europeos y el 90% la informó dentro de las dos semanas en los estudios japoneses. No hubo una relación manifiesta de la dosis con la aparición de la erupción cutánea.

Eventos hematológicos serios: Se han notificado casos de anemia aplásica, agranulocitosis, trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia y leucocitosis.

Oligohidrosis e hipertermia en pacientes pediátricos: Se observaron casos de oligohidrosis, que a veces evolucionaron a golpes de calor y hospitalización, asociados con la administración de Zonisamida en pacientes pediátricos. Durante el programa de desarrollo previo a la aprobación del fármaco en Japón, se informó un caso de oligohidrosis en un total de 403 pacientes

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

pediátricos, una incidencia de 1 caso por cada 285 pacientes/año de exposición. Si bien no hubo casos reportados en los programas de desarrollo estadounidenses o europeos, cabe mencionar que en estos ensayos participaron menos de 100 pacientes pediátricos.

En los primeros 11 años de comercialización en Japón, se informaron 38 casos, una tasa estimada de aproximadamente 1 caso por cada 10.000 pacientes/año de exposición. En el primer año de comercialización en los EE.UU., se informaron 2 casos, una tasa estimada de aproximadamente 12 casos por cada 10.000 pacientes/año de exposición. Probablemente se trate de subestimaciones de la verdadera incidencia debido a que no se informaron todos los casos ocurridos. Asimismo, hubo un informe de golpe de calor en un paciente de 18 años de edad en EE.UU. Estos casos se caracterizaron por disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal por encima de los valores normales. Muchos de los casos se informaron después de haberse expuesto a valores altos de temperatura ambiente. En algunos casos se diagnosticó golpe de calor con necesidad de hospitalización. No se informaron fallecimientos. Los pacientes pediátricos aparentemente presentan un aumento del riesgo de oligohidrosis e hipertermia asociadas a la administración de zonisamida. Deberá monitorearse estrictamente a los pacientes, especialmente a los pacientes pediátricos tratados, para detectar signos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal, especialmente ante temperaturas cálidas o de calor extremo. Se deberá actuar con precaución al prescribir Zonisamida junto con otros fármacos que predisponen a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; algunos de estos fármacos son los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los fármacos con actividad anticolinérgica, pero la advertencia de precaución no se limita sólo a éstos.

Crisis al discontinuar el tratamiento: Como ocurre con otros antiepilépticos, la interrupción abrupta del tratamiento con Zonisamida en pacientes con epilepsia puede precipitar un incremento en la frecuencia de las crisis o el status epilepticus. La reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Zonisamida se deberá efectuar gradualmente. Hay estudios clínicos con pacientes adultos que han utilizado reducciones de 100 mg semanales con el ajuste de las dosis de otros antiepilépticos que estuvieran recibiendo. Si se decidiera dejar al paciente con Zonisamida como monoterapia, se deberá tener mucha precaución al disminuir los antiepilépticos concomitantes.

Teratogenicidad: Se deberá advertir a las mujeres en edad fértil, a quienes se les administre Zonisamida, que usen métodos anticonceptivos eficaces. Zonisamida fue teratogénico en ratones, ratas y perros, y embrio-lethal en monos, al administrarse durante el período de organogénesis. Se presentaron una variedad de anomalías fetales, incluidos defectos cardiovasculares y muertes embriofetales con niveles plasmáticos en las hembras similares o menores que los niveles terapéuticos en humanos. Estos resultados sugieren que el uso de Zonisamida durante el embarazo en humanos puede presentar un riesgo significativo para el feto (ver PRECAUCIONES, sección Embarazo). Sólo se usará Zonisamida durante el embarazo si el beneficio terapéutico justifica el riesgo potencial para el feto.

Eventos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos: El uso de Zonisamida ha sido asociado con eventos adversos relacionados con el sistema nervioso

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

central. Los más significativos pueden clasificarse en tres categorías generales: 1) síntomas psiquiátricos, incluidos depresión y psicosis, 2) enlentecimiento psicomotor, dificultades de concentración y problemas de habla o del lenguaje, y 3) somnolencia o fatiga.

En ensayos controlados con placebo, el 2,2% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Zonisamida o fue hospitalizado por depresión en comparación con el 0,4% de los pacientes tratados con placebo, en tanto el 1,1% de los pacientes tratados con Zonisamida y el 0,4% de los pacientes tratados con placebo intentó suicidarse. De todos los pacientes epilépticos tratados con Zonisamida, el 1,4% interrumpió el tratamiento y el 1,0% fue hospitalizado debido a informes de depresión o intentos de suicidio. Se ha descrito enlentecimiento psicomotor y dificultad de concentración en el primer mes de tratamiento con Zonisamida con dosis superiores a 300 mg/día. Los problemas de habla y lenguaje aparecieron mayormente después de 6–10 semanas de tratamiento y con dosis superiores a los 300 mg/día. Si bien en la mayoría de los casos estos eventos fueron de naturaleza leve a moderada, algunas veces produjeron la interrupción del tratamiento. La somnolencia y la fatiga fueron eventos adversos informados durante los ensayos clínicos con Zonisamida. Si bien en la mayoría de los casos estos eventos fueron de naturaleza leve a moderada, causaron la interrupción del tratamiento en el 0,2% de los pacientes. La somnolencia y la fatiga se presentaron con mayor tendencia dentro del primer mes de tratamiento y con mayor frecuencia con dosis de 300–500 mg/día. Frente a esta posibilidad deberán tener especial cuidado los pacientes que conducen vehículos, operan maquinaria o realizan cualquier tarea riesgosa.

Pensamientos Suicidas: se han informado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones.

Hipohidrosis: se han reportado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. Se deberá indicar a los pacientes que eviten las temperaturas excesivas y que tomen abundante líquido. Se debe tener aún más cuidado si el paciente recibe inhibidores de la anhidrasa carbónica y/o medicamentos con actividad anticolinérgica.

Intolerancia a la lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES

Generales: Zonisamida es metabolizado por el hígado y eliminada por los riñones; en consecuencia, se deberá actuar con precaución al administrar Zonisamida a pacientes con disfunción hepática y renal.

Cálculos renales: De los 991 pacientes tratados durante el desarrollo de Zonisamida, 40 pacientes (4,0%) con epilepsia que recibieron Zonisamida desarrollaron cálculos renales clínicamente posibles o confirmados (por ejemplo, sintomatología clínica, sonografía, etc.), una tasa de 34 por cada 1000 pacientes/año/exposición. De éstos, 12 fueron sintomáticos y 28 se describieron como con posibles cálculos renales sobre la base de la detección sonográfica. En nueve pacientes, el diagnóstico fue confirmado por el pasaje de un cálculo o por un resultado sonográfico concluyente. El índice de aparición

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT



de cálculos renales fue de 28,7 por cada 1.000 pacientes/año/exposición en los primeros seis meses, 62,6% por cada 1.000 pacientes/año/exposición entre 6 y 12 meses, y 24,3 por cada 1.000 pacientes/año/exposición después de 12 meses de uso. No hay datos sonográficos normativos disponibles tanto de la población general como de los pacientes con epilepsia. Se desconoce la significación clínica del resultado sonográfico. Los cálculos analizados estaban compuestos de calcio o sales de urato. Por lo general, el aumento de la ingestión de líquidos y de la excreción urinaria puede ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, particularmente en aquellos pacientes predispuestos por factores de riesgo.

Por lo general, el aumento de la ingestión de líquidos y de la excreción urinaria pueden ayudar a reducir el riesgo de formación de cálculos, particularmente en aquellos pacientes predispuestos por factores de riesgo. No obstante, se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de nefrolitiasis o con antecedente de cálculos renales o hipercalcemia. También se deberá tener en cuenta si el paciente consume otras medicaciones asociadas con la nefrolitiasis.

Efecto sobre la función renal: En varios estudios clínicos, Zonisamida estuvo asociado con un aumento promedio del 8% de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico en sangre respecto de los valores basales, en comparación con la ausencia de variación en los pacientes tratados con placebo. El incremento aparentemente persistió a lo largo del tiempo pero no fue progresivo, lo cual se interpretó como un efecto sobre la tasa de filtración glomerular. No hubo episodios de insuficiencia renal aguda sin explicación durante los estudios clínicos llevados a cabo en EE.UU., Europa o Japón. La disminución de la tasa de filtración glomerular ocurrió en el término de las primeras 4 semanas de tratamiento. En un estudio de 30 días, la tasa de filtración glomerular regresó a los valores basales dentro de las 2-3 semanas de interrumpido el tratamiento con el fármaco. No se dispone de información acerca de la reversibilidad, después de la interrupción del tratamiento, de los efectos sobre la tasa de filtración glomerular después de un uso prolongado. Se deberá discontinuar la administración de Zonisamida en los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda o incremento sostenido clínicamente significativo de la concentración de creatinina/nitrógeno ureico en sangre. No se deberá usar Zonisamida en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular estimada < 50 ml/min), dado que la experiencia sobre posología y toxicidad ha sido insuficiente.

Muerte súbita sin explicación en epilepsia: Durante el desarrollo de Zonisamida se han descrito casos de muerte súbita sin explicación cuya tasa excede a la esperada en una población sana, pero se halla dentro del rango de valores estimados de la incidencia de muerte súbita sin explicación en pacientes con epilepsia refractaria que no recibieron Zonisamida

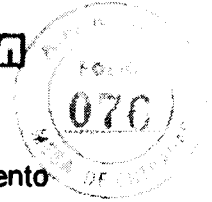
Status Epilepticus: Es difícil determinar estimaciones de la incidencia del status epilepticus emergente del tratamiento en pacientes tratados con Zonisamida debido a que no se utilizó una definición estándar. No obstante, en ensayos clínicos controlados con placebo, el 1,1% de los pacientes tratados con Zonisamida presentó un evento rotulado como status epilepticus en comparación con ninguno de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes tratados con Zonisamida a lo largo de todos los estudios en epilepsia

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ORIGINAL

TEVA



(controlados y no controlados), el 1,0% de los pacientes presentó un evento informado como status epilepticus.

Peso corporal: se debe usar con precaución en pacientes con peso menor a 40 kg, ya que hay datos limitados en estos pacientes. Kinaplast puede inducir pérdida de peso. Si es necesario se puede considerar el aporte complementario dietético.

Aumento de la creatina-quinasa y pancreatitis: Si los pacientes que toman Zonisamida desarrollan dolor y/o debilidad muscular severa, ya sea en presencia o ausencia de fiebre, deberán evaluarse los marcadores de daño muscular, incluidos los niveles séricos de creatina-quinasa y aldolasa. Si estos valores aumentaron, en ausencia de otra causa obvia, como traumatismo, crisis de gran mal, etc., se deberá considerar la posibilidad de disminuir gradualmente o discontinuar la administración de Zonisamida, y deberá iniciarse un tratamiento apropiado.

Los pacientes que toman Zonisamida y que manifiestan signos y síntomas clínicos de pancreatitis deberán someterse a un monitoreo de los valores de lipasa pancreática y amilasa pancreática. Si la pancreatitis es evidente, en ausencia de otra causa obvia, se deberá considerar la posibilidad de disminuir gradualmente o discontinuar la administración de Zonisamida, y deberá iniciarse un tratamiento apropiado.

Acidosis Metabólica: la acidosis metabólica hiperclorémica, con disminución del bicarbonato sérico pero en ausencia de alcalosis respiratoria crónica, está asociada al tratamiento con Zonisamida. Se deberá tener especial precaución en pacientes con riesgo de acidosis.

Información a los pacientes. Se deberá advertir a los pacientes de lo siguiente:

1. Zonisamida puede producir somnolencia, especialmente a dosis altas. Se deberá advertir a los pacientes que no conduzcan vehículos ni operen maquinaria compleja hasta haber ganado suficiente experiencia en el uso de Zonisamida para determinar si afecta su rendimiento.

2. Los pacientes deberán ponerse en contacto con su médico de inmediato si:

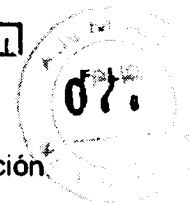
- desarrollan dolor muscular severo y/o debilidad muscular severa.
- se desarrolla una erupción cutánea o las crisis empeoran.
- desarrollan signos o síntomas, tales como dolor de espalda repentino, gastralgia, y/o sangre en orina, los cuales podrían estar indicando la existencia de un cálculo renal.
- si un niño ha estado tomando Zonisamida y no transpira de manera habitual con o sin fiebre.
- si desarrollan fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales o facilidad para presentar hematomas debido a que Zonisamida puede causar complicaciones hematológicas.
- si las mujeres tratadas tienen la intención de quedar embarazadas o quedaron embarazadas durante el tratamiento con Zonisamida. Las pacientes deberán notificar a su médico si tienen la intención de amamantar o están amamantando a un lactante.

Análisis de laboratorio: En varios estudios clínicos, Zonisamida estuvo asociada con un incremento medio de la concentración de creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre de aproximadamente el 8% por encima de los valores basales. Se deberá considerar la realización de un monitoreo periódico

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT



de la función renal (ver PRECAUCIONES, sección efecto sobre la función renal).

Zonisamida estuvo asociada con un incremento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. En los ensayos clínicos el incremento medio de aproximadamente el 7% por encima de los valores basales estuvo asociado con Zonisamida en comparación con el incremento promedio del 3% en pacientes tratados con placebo. Estas variaciones no fueron estadísticamente significativas. Se desconoce la importancia clínica de estas variaciones.

Embarazo: Zonisamida fue teratogénico en ratones, ratas y perros, y embrioletal en monos, al administrarse durante el período de organogénesis. Hubo anomalías fetales o muertes embrio-fetales en estas especies con dosis de Zonisamida y niveles plasmáticos en la hembras similares o menores que los niveles terapéuticos en humanos, lo cual indica que el uso de este fármaco durante el embarazo acarrea un riesgo significativo para el feto. Se produjo una variedad de malformaciones externas, viscerales y esqueléticas en animales por exposición prenatal a Zonisamida. Los defectos cardiovasculares fueron notables tanto en ratas como en perros.

No hay estudios suficientes y bien controlados en mujeres embarazadas. Sólo se usará Zonisamida durante el embarazo si el beneficio terapéutico potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Trabajo de parto y parto: Se desconoce el efecto de Zonisamida sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

Lactancia: Zonisamida se excreta por la leche materna, se deberá decidir si se interrumpe la lactancia o se discontinúa la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

No se encontraron signos de carcinogenicidad en ratones o ratas después de la administración dietaria de Zonisamida durante dos años en dosis de hasta 80 mg/kg/día.

Zonisamida aumentó la frecuencia de mutaciones en células pulmonares de cobayos en ausencia de activación metabólica. Zonisamida no resultó mutagénico ni clastogénico en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Las ratas tratadas con Zonisamida antes del apareamiento y durante la fase inicial de gestación presentaron signos de toxicidad reproductiva (disminución de los cuerpos lúteos, las implantaciones y los fetos vivos) con todas las dosis. Se desconoce el efecto de Zonisamida sobre la fertilidad humana.

Se recomienda que las pacientes bajo tratamiento con Zonisamida, utilicen anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta un mes posterior a la interrupción del tratamiento.

Uso pediátrico: No se han establecido la seguridad y eficacia de Zonisamida en niños menores de 6 años. Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños: Zonisamida puede provocar que los niños suden menos o presenten un calor excesivo; lo que puede producir daños cerebrales y muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos. Cuando el niño está tomando Zonisamida:

- debe estar fresco, especialmente en días calurosos;
- debe evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- debe beber una gran cantidad de agua fría;

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA

PUBLIC

078

• no debe tomar estos medicamentos: inhibidores de la anhidrasa carbónica (p. ej., topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (p. ej., clomipramina, hidroxicina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

SI SE PRESENTA ALGUNA DE LAS SIGUIENTES SITUACIONES, EL NIÑO REQUERIRÁ ATENCIÓN MÉDICA URGENTE: La piel está muy caliente con poca o ninguna sudoración, el niño se siente confuso o presenta calambres musculares, o su latido cardiaco o respiración van rápidos.

- Lleve el niño a un lugar fresco y a la sombra.
- Refresque la piel del niño con agua.
- Dele agua fría al niño

Se han notificado casos de disminución de la sudoración y aumento de la temperatura corporal principalmente en pacientes pediátricos. En algunos casos, se diagnosticaron cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario. Se han notificado cuadros de insolación que requirieron tratamiento hospitalario y causaron la muerte. La mayoría de los casos tuvieron lugar en periodos de calor. Los médicos deben hablar con sus pacientes y sus cuidadores sobre la posible gravedad de la insolación, las situaciones en las que puede producirse, así como sobre las medidas que se deberán tomar en caso de observarse algún signo o síntoma. Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores que tengan cuidado para mantener la hidratación y evitar la exposición a temperaturas excesivamente altas y el ejercicio físico extenuante en función del estado del paciente. Los médicos prescriptores deben centrar la atención de los pacientes pediátricos y de sus padres/cuidadores en la recomendación que aparece en el prospecto relativa a la prevención de la insolación y el aumento de la temperatura corporal. En caso de observarse signos o síntomas de deshidratación, oligohidrosis o aumento de la temperatura corporal, se debe considerar la suspensión de Zonisamida.

En pacientes pediátricos Zonisamida no se debe utilizar concomitantemente con otros medicamentos que predispongan a los pacientes a trastornos relacionados con el calor; estos medicamentos incluyen los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los medicamentos con actividad anticolinérgica.

Uso geriátrico: En los estudios clínicos de Zonisamida no se incluyó una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años de edad para determinar si responden de una manera diferente de los sujetos jóvenes. En otra experiencia clínica informada no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y los jóvenes. Por lo general, la selección de la dosis para un paciente anciano deberá efectuarse con cautela, iniciándose habitualmente en el extremo inferior del rango de dosis, lo cual refleja la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad concomitante u otro tratamiento farmacológico.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:

Por lo general, se informa somnolencia, especialmente con dosis altas de Zonisamida. Por lo cual se debe informar a los pacientes que tengan cuidado si manejan máquinas peligrosas o conducen vehículos.

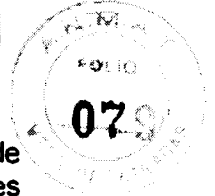
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efectos de Zonisamida sobre la farmacocinética de otros fármacos:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT



Antiepilépticos: Los estudios clínicos mostraron que Zonisamida, en estado de equilibrio, no ejerce ningún efecto apreciable sobre las concentraciones plasmáticas de la fenitoína, carbamazepina, o valproato. Zonisamida no inhibió las enzimas oxidasas hepáticas de función mixta (citocromo P450), según se determinó en preparados de microsomas de hígado humano, in vitro. No se espera que Zonisamida interfiera en el metabolismo de otros fármacos que son metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450.

Anticonceptivos orales: No se ha visto interferencia con anticonceptivos orales conteniendo etinilestradiol ni noretisterona.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: Zonisamida deberá utilizarse con precaución en pacientes adultos tratados concomitantemente con un inhibidor de la anhidrasa carbónica, tales como topiramato y acetazolamida, ya que no existen datos suficientes para descartar una posible interacción farmacodinámica. No se debe utilizar concomitantemente con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como topiramato y acetazolamida en pacientes pediátricos.

Sustrato de la Glucoproteína P (P-gp): Un estudio in vitro demuestra que la Zonisamida es un inhibidor débil de la P-gp (MDR1) con una CI50 de 267 $\mu\text{mol/l}$, y en teoría existe el potencial de que la Zonisamida afecte a la farmacocinética de las sustancias que son sustratos de la P-gp. Se recomienda precaución al iniciar o terminar el tratamiento con Zonisamida o al cambiar la dosis de Zonisamida en pacientes que también reciban medicamentos que son sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, quinidina).

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Zonisamida:

Los fármacos que inducen enzimas hepáticas aumentan el metabolismo y la depuración de Zonisamida y disminuyen su vida media. La vida media de Zonisamida después de una dosis de 400 mg en pacientes tratados en forma concurrente con antiepilépticos inductores enzimáticos tales como fenitoína, carbamazepina o fenobarbital fue de 27–38 horas; la vida media de Zonisamida en pacientes tratados en forma concurrente con antiepilépticos que no son inductores enzimáticos como el valproato fue de 46 horas. La administración concurrente con fármacos que inducen o inhiben la CYP3A4 puede alterar las concentraciones séricas de Zonisamida.

Interacción con la cimetidina: Los parámetros farmacocinéticos de dosis únicas de Zonisamida no se vieron afectados por la cimetidina o el ketocoazol (inhibidores del CYP 3A4).

Interacción con Topiramato: pueden aparecer interacciones farmacodinámicas.

Interacción con quinidina / digoxina: pueden aparecer interacciones farmacocinéticas al combinar estos medicamentos.

REACCIONES ADVERSAS

Debe tenerse en cuenta que Zonisamida es un derivado benzisoxazólico, que contiene un grupo sulfonamida. Las reacciones adversas graves de tipo inmunitario que se asocian a medicamentos que contienen un grupo sulfonamida incluyen: exantema, reacción alérgica y trastornos hematológicos importantes incluida anemia aplásica, que muy rara vez pueden resultar mortales.

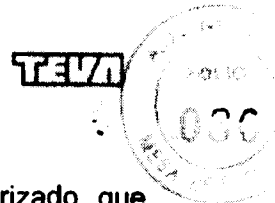
Las reacciones adversas más frecuentes en estudios controlados con terapia concomitante fueron somnolencia, mareos y anorexia. Las reacciones adversas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



más frecuentes en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado, que comparó la Zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada fueron: disminución del bicarbonato, disminución del apetito y disminución del peso. La incidencia de niveles de bicarbonato sérico, marcada y anormalmente bajos (una disminución por debajo de 17 mEq/l y de más de 5 mEq/l) fue del 3,8 %. La incidencia de disminuciones marcadas de un 20 % o más en el peso fue del 0,7 %.

Las reacciones adversas asociadas con Zonisamida obtenidas de los estudios clínicos y de la farmacovigilancia post comercialización se detallan a continuación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Muy frecuentes $\geq 1/10$; Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; Muy raras $< 1/10.000$; Frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas asociadas a Zonisamida obtenidas de los estudios clínicos de uso concomitante y de la farmacovigilancia poscomercialización:
Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA)

Infecciones e infestaciones: *Poco frecuentes:* Neumonía, Infección en las vías urinarias.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Frecuentes:* Equimosis. *Muy raras:* Agranulocitosis, Anemia aplásica, Leucocitosis, Leucopenia, Linfadenopatía, Pancitopenia, Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: *Frecuentes:* Hipersensibilidad. *Muy raras:* Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Muy frecuentes:* Anorexia. *Poco frecuentes:* Hipopotasemia. *Muy raras:* Acidosis metabólica, Acidosis tubular renal.

Trastornos psiquiátricos: *Muy frecuentes:* Agitación, Irritabilidad, Estado de confusión, Depresión. *Frecuentes:* Inestabilidad afectiva, Ansiedad, Insomnio, Trastorno psicótico. *Poco frecuentes:* Furia, Agresividad, Pensamientos suicidas, Intento de suicidio. *Muy raras:* Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: *Muy frecuentes:* Ataxia, Mareos, Trastorno de la memoria, Somnolencia. *Frecuentes:* Bradifrenia, Trastorno de la atención, Nistagmo, Parestesia, Trastorno del habla, Temblor. *Poco frecuentes:* Convulsión. *Muy raras:* Amnesia, Coma, Convulsión de gran mal, Síndrome miasténico, Síndrome neuroléptico maligno, Estado epiléptico.

Trastornos oculares: *Muy frecuentes:* Diplopía. *Muy raras:* Glaucoma de ángulo cerrado, Dolor ocular, Miopía, Visión borrosa, Disminución de la agudeza visual.

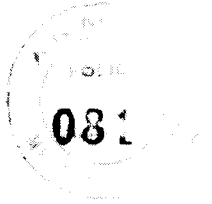
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Muy raras:* Disnea, Neumonía por aspiración, Trastorno respiratorio, Neumonitis por hipersensibilidad.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Dispepsia, Náuseas. *Poco frecuentes:* Vómitos. *Muy raras:* Pancreatitis.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT



Trastornos hepato biliares: *Poco frecuentes:* Colecistitis, Colelitiasis. *Muy raras:* Lesión hepatocelular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuentes:* Exantema, Prurito, Alopecia. *Muy raras:* Anhidrosis, Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Muy raras:* Rabdomiólisis.

Trastornos renales y urinarios: *Frecuentes:* Nefrolitiasis. *Poco frecuentes:* Cálculos urinarios. *Muy raras:* Hidronefrosis, Insuficiencia renal, Anomalia en orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuentes:* Fatiga, Enfermedad pseudogripal, Pirexia, Edema periférico.

Exploraciones complementarias: *Muy frecuentes:* Disminución del bicarbonato. *Frecuentes:* Pérdida de peso. *Muy raras:* Aumento de creatinafosfocinasa en sangre, Aumento de creatinina en sangre, Aumento de urea en sangre, Anomalías en las pruebas de la función hepática.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: *Muy raras:* hipohidrosis.

Además, se han dado casos aislados de muerte súbita sin explicación en pacientes que presentan epilepsia que tomaban Zonisamida.

Reacciones adversas en un ensayo de monoterapia, controlado y aleatorizado que comparó la Zonisamida con la carbamazepina de liberación prolongada:

Infecciones e infestaciones: *Poco frecuentes:* Infección en las vías urinarias, Neumonía.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: *Poco frecuentes:* Leucopenia, Trombocitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: *Frecuentes:* Disminución del apetito. *Poco frecuentes:* Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* Agitación, Depresión, Insomnio, Cambios del estado de ánimo, Ansiedad. *Poco frecuentes:* Estado de confusión, Psicosis aguda, Agresión, Pensamientos suicidas, Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* Ataxia, Mareos, Trastorno de la memoria, Somnolencia, Bradifrenia, Trastorno de la atención, Parestesia. *Poco frecuentes:* Nistagmo, Trastorno del habla, Temblor, Convulsión.

Trastornos oculares: *Frecuentes:* Diplopía.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: *Poco frecuentes:* Trastorno respiratorio.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* Estreñimiento, Diarrea, Dispepsia, Náuseas, Vómitos. *Poco frecuentes:* Dolor abdominal.

Trastornos hepato biliares: *Poco frecuentes:* Colecistitis aguda.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *Frecuentes:* Exantema. *Poco frecuentes:* Prurito, Equimosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: *Frecuentes:* Fatiga, Pirexia, Irritabilidad.

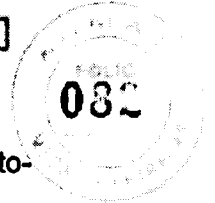
Exploraciones complementarias: *Muy frecuentes:* Disminución del bicarbonato. *Frecuentes:* Disminución de peso, Aumento de creatina-fosfocinasa en sangre,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ORIGINAL

TEVA



Aumento de la alanina-aminotransferasa, Aumento de la aspartato-aminotransferasa. *Poco frecuente*: Anomalía en la analítica de orina.

Información adicional sobre poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: Un análisis agrupado de los datos de seguridad de 95 sujetos de edad avanzada ha demostrado una frecuencia de notificación de edema periférico y prurito relativamente mayor en comparación con la población adulta.

La revisión de los datos poscomercialización indica que los pacientes de 65 años o mayores notifican con mayor frecuencia que la población general las siguientes reacciones adversas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (SHIM).

POTENCIAL DE ABUSO Y DEPENDENCIA

No se ha evaluado el potencial de abuso y dependencia de Zonisamida en estudios efectuados en humanos.

En una serie de estudios llevados a cabo en animales, no se demostró que la Zonisamida ejerza una propensión al abuso ni posea potencial de dependencia.

SOBREDOSIS

Síntomas

Ha habido casos de sobredosis accidental e intencionada en pacientes adultos y pediátricos. En algunos casos, las sobredosis fueron asintomáticas, particularmente cuando se realizaron con rapidez la emesis o el lavado gástrico. En otros casos, tras la sobredosis se produjeron síntomas tales como somnolencia, náuseas, gastritis, nistagmo, mioclonía, coma, bradicardia, insuficiencia renal, hipotensión y depresión respiratoria. Aproximadamente 31 horas después de que un paciente tomara una sobredosis de Zonisamida y clonazepam, se registró una concentración plasmática muy alta de 100,1 µg/ml de Zonisamida; el paciente entró en coma y presentó depresión respiratoria, pero recuperó el conocimiento cinco días después y no presentó secuelas.

Tratamiento

No se dispone de ningún antídoto específico para una sobredosis con Zonisamida. Tras sospechar una sobredosis reciente, podrá estar indicado el vaciado de estómago mediante lavado gástrico o mediante la inducción de la emesis, observándose las precauciones habituales para proteger las vías respiratorias. Están indicados cuidados complementarios generales, incluyendo monitorización frecuente de las constantes vitales y observación estrecha. La Zonisamida presenta una semivida de eliminación larga así que sus efectos podrán ser persistentes. Aunque no se haya estudiado formalmente para el tratamiento de la sobredosis, la hemodiálisis redujo las concentraciones plasmáticas de Zonisamida en un paciente con insuficiencia renal, y podrá considerarse como tratamiento para una sobredosis en caso de estar clínicamente indicada.

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

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

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

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

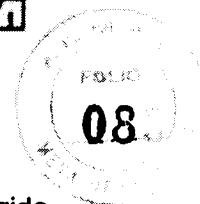
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA



MODO DE CONSERVACION:

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y humedad.

PRESENTACIONES

KINAPLASE Cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas siendo las dos últimas PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.832


IVAX ARGENTINA S.A.

Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

[LOGO]


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-31092978-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 4 de Diciembre de 2017

Referencia: prospectos 10462-17-3 certif 50832

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.04 12:46:05 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.04 12:46:08 -03'00'

ORIGINAL

TEVA

040

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KINAPLASE ZONISAMIDA Cápsulas

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula:

Cada cápsula contiene:

Kinaplaste 25 mg: Zonisamida 25 mg.

Kinaplaste 50 mg: Zonisamida 50 mg.

Kinaplaste 100 mg: Zonisamida 100 mg.

Excipientes: Polivinilpirrolidona reticulada, lauril sulfato de sodio, lactosa anhidra, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio c.s.

Lea atentamente el prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.

Si presenta algún efecto adverso descrito o efecto adverso no reportado, CONSULTELO E INFORMESELO A SU MEDICO

Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

Este medicamento ha sido recetado sólo para usted y no debe dárselo a otras personas, aunque presenten síntomas similares

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO?

¿Cómo actúa Kinaplaste?

KINAPLASE contiene el principio activo Zonisamida, y se utiliza como antiepiléptico.

KINAPLASE se utiliza para tratar crisis que afectan a una parte del cerebro (crisis parcial), que puede o no ir seguida de una crisis que afecta a todo el cerebro (generalización secundaria).

¿Para qué sirve Kinaplaste?

KINAPLASE puede utilizarse:

- Como monoterapia, para tratar las crisis convulsivas en adultos.
- Con otros antiepilépticos para tratar las crisis convulsivas en adultos, adolescentes y niños de 6 años y mayores.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR KINAPLASE Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

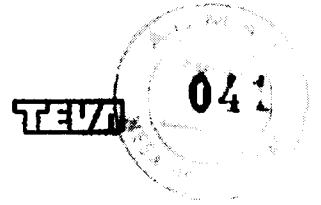
¿Quiénes no deben tomar Kinaplaste?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



No use KINAPLASE:

- Si es alérgico a la Zonisamida o a cualquiera de los componentes enumerados en el ítem "FÓRMULA".
- Si es alérgico a otras sulfonamidas. Por ejemplo antibióticos de sulfonamida, diuréticos de tiazida y antidiabéticos de sulfonilurea.
- En niños menores de 6 años.
- Si está embarazada.
- Si está en período de Lactancia.
- Este producto contiene lactosa. Si padece intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa o galactosa, no debe consumir este producto.

Si cree que puede tener alguno de estos problemas o si tiene alguna duda, consulte a su médico antes de tomar KINAPLASE.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Kinaplaste?

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Kinaplaste si usted:

- es menor de 12 años, ya que puede tener más riesgo de presentar disminución de la sudoración, insolación, neumonía y problemas hepáticos. **No se recomienda el uso de zonisamida en menores de 6 años.**
- presenta edad avanzada, ya que puede ser necesario ajustar la dosis de zonisamida, y puede tener más posibilidades de desarrollar una reacción alérgica, exantema grave, hinchazón de piernas y pies y picazón al tomar zonisamida.
- padece problemas hepáticos y/o renales, ya que podrá ser necesario ajustar la dosis de zonisamida.
- ha padecido previamente cálculos renales, ya que puede correr un mayor riesgo de tener más cálculos renales. **Reduzca el riesgo de tener cálculos renales bebiendo suficiente agua.**
- vive en un lugar o va de vacaciones a un lugar donde hace calor. Zonisamida puede hacer que sude menos, lo que puede resultar en que su temperatura corporal aumente. **Reduzca el riesgo de alcanzar un exceso de temperatura bebiendo suficiente agua y manteniéndose fresco.**
- está bajo de peso o ha perdido mucho peso, ya que zonisamida puede hacer que adelgace más. Informe a su médico, ya que podrá ser necesario controlarlo.

Consulte a su médico sobre los siguientes riesgos antes de empezar a utilizar Kinaplaste en niños y adolescentes:

- Prevención del calor excesivo y de la deshidratación en niños:

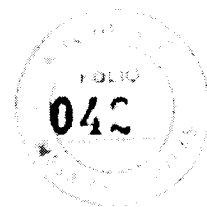
IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA



Zonisamida puede provocar que el niño o adolescente sude menos o presente un calor excesivo; lo que puede producirle daños cerebrales y la muerte si no se trata. Los niños son el grupo de población más vulnerable, especialmente en días calurosos.

Mientras un niño o adolescente esté tomando zonisamida debe:

- mantenerse fresco, especialmente en días calurosos;
- evitar el ejercicio extenuante, especialmente cuando haga calor;
- beber una gran cantidad de agua fría;

Mientras un niño o adolescente esté tomando zonisamida NO debe tomar medicamentos inhibidores de la anhidrasa carbónica (p.ej.: topiramato y acetazolamida) y anticolinérgicos (como clomipramina, hidroxizina, difenhidramina, haloperidol, imipramina y oxibutinina).

Si la piel del niño o adolescente está muy caliente, con poca o ninguna sudoración, se siente confundido o presenta calambres musculares, o su latido cardiaco o respiración van rápidos:

- Llévelo a un lugar fresco y a la sombra;
 - pásele una esponja con agua fresca (no fría) por la piel.
 - dele agua fría de beber;
 - solicite asistencia médica urgente.
- **Peso:** debe controlar mensualmente el peso del niño o adolescente y acudir al médico lo antes posible si no gana el peso suficiente. **Zonisamida no está recomendado en niños que están bajos de peso o con poco apetito, y debe utilizarse con precaución en niños con un peso inferior a 20 kg.**
 - **Aumento del nivel de ácido en la sangre y cálculos en el riñón:** reduzca estos riesgos asegurándose de que el niño o adolescente beba suficiente agua y no tome ningún medicamento que pueda causar cálculos en el riñón. Su médico controlará los niveles de bicarbonato en sangre del niño o adolescente y los riñones.

NO administre este medicamento a niños menores de 6 años ya que no se sabe si los posibles beneficios son mayores que los riesgos en este grupo de edad.

¿Puede ser usado KINAPLASE en personas de edad avanzada?

KINAPLASE debe ser usado con precaución en personas de edad avanzada.

¿Puedo Conducir y utilizar máquinas mientras esté medicado con Kinaplaste?

Zonisamida puede afectar a la concentración, capacidad de reaccionar/responder, y puede hacer que sienta somnolencia, especialmente al comienzo del tratamiento o después de aumentar la dosis. Si Zonisamida le afecta de esta manera, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice máquinas

¿Puede ser utilizado KINAPLASE durante el embarazo o el periodo de lactancia?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA



Durante el embarazo debe discontinuarse su uso, consulte a su médico.
No debe tomar este medicamento si está embarazada o es una mujer en edad fértil. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta un mes después de dejar Zonisamida. Se desaconseja un embarazo no planeado en aquellas mujeres que están siendo tratadas con medicamentos antiepilépticos. Con el fin de recibir una orientación adecuada, consulte a su médico antes de planear un embarazo. Esto permitirá a su médico adaptar el tratamiento y/o dosis y controlar adecuadamente su embarazo.

Informe a su médico tan pronto como conozca su embarazo.

No usar durante el período de lactancia. No dé el pecho mientras toma Zonisamida ni durante un mes después de dejar de tomar Zonisamida.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

¿Puedo tomar Kinaplaste con otros medicamentos?

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

- Zonisamida debe utilizarse con precaución en adultos si se toma con medicamentos que pueden producir cálculos renales, como el topiramato o la acetazolamida. En niños no se recomienda esta combinación.
- Zonisamida podría aumentar posiblemente los niveles en sangre de medicamentos como la digoxina y la quinidina, y por lo tanto puede ser necesario reducir la dosis de éstos.
- Otros medicamentos como la fenitoína, carbamazepina, fenobarbitona y rifampicina pueden disminuir los niveles en sangre de zonisamida, lo que podría requerir un ajuste de la dosis de Kinaplaste.

¿CÓMO DEBO TOMAR KINAPLASTE?

Como con todo medicamento, por favor siga cuidadosamente las instrucciones de su médico para asegurarse que KINAPLASTE actúa correctamente.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

- Kinaplaste debe ser administrado por vía oral y puede tomarse con o sin alimentos
- Las cápsulas de Kinaplaste deben tragarse enteras con agua.
- NO mastique las cápsulas.
- Kinaplaste puede tomarse una vez o dos veces al día, conforme a las instrucciones de su médico.
- Si toma Kinaplaste dos veces al día, tome la mitad de la dosis diaria por la mañana y la otra mitad por la noche.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL

TEVA



Su médico le indicará la duración de su tratamiento con Zonisamida. No suspenda el tratamiento antes, ya que entonces no se obtendrían los resultados esperados. Del mismo modo tampoco emplee Zonisamida más tiempo del indicado por su médico.

Recuerde tomar su medicamento.

Este tratamiento ha sido indicado por su médico específicamente para usted y su enfermedad. Dependiendo de la respuesta individual, el médico puede modificar la dosificación de este medicamento. Siga fielmente las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis y modo de empleo.

Según criterio médico, como dosis orientativa se sugiere:

Adultos mayores de 16:

- **Monoterapia:** La dosis inicial recomendada es de 100 mg por día y podrá ser aumentada gradualmente hasta un máximo de 500 mg al día según su médico lo considere necesario y siguiendo el diagrama que este le indique.
- **Como tratamiento concomitante:** La dosis inicial recomendada es de 50 mg por día (administrado en dos dosis) y podrá ser aumentada gradualmente hasta un máximo de 500 mg al día según su médico lo considere necesario y siguiendo el diagrama que este le indique.

Uso en niños (de 6 a 11 años) y adolescentes (de 12 a 17 años) que pesen al menos 20 kg: La dosis inicial recomendada es 1 mg por kg de peso corporal una vez al día y podrá ser aumentada gradualmente hasta una dosis máxima de mantenimiento de 500 mg por día dependiendo del peso del paciente y siguiendo el esquema considerado por el médico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?

Si olvidó tomar una dosis, no se preocupe; tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con KINAPLASE:

Zonisamida está destinado a tomarse como medicamento a largo plazo. NO reduzca la dosis ni deje de tomar el medicamento a menos que se lo indique su médico.

Si el médico le aconseja que deje de tomar KINAPLASE, reduzca paulatinamente la dosis a fin de disminuir el riesgo de sufrir más crisis.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?

No tome dosis mayores a las recomendadas.

Si usa más KINAPLASE del que debiera:

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico

Se recomienda llevar el envase y el prospecto del medicamento al profesional sanitario.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Podría sentirse adormitado y podría perder el conocimiento. También podrá sentir ganas de vomitar, tener dolor de estómago, espasmos musculares, movimiento de ojos, sentir que se desmaya, tener un latido cardíaco lento y disminución del ritmo respiratorio y de la función renal. No intente conducir.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666; Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 4658 - 7777; Oportativamente otros Centros de Intoxicaciones.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER KINAPLASE?

Al igual que todos los medicamentos, KINAPLASE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Zonisamida pertenece a un grupo de medicamentos (sulfonamidas) que pueden producir reacciones alérgicas severas, exantemas severos y trastornos de la sangre, que muy rara vez pueden causar la muerte.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico si usted:

- tiene dificultad respiratoria, hinchazón de cara, labios o lengua o exantema severo (erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre) ya que estos síntomas pueden indicar que está teniendo una reacción alérgica severa.
- tiene signos de temperatura corporal alta con poca o ninguna sudoración, latido cardíaco y respiración rápidos, calambres musculares y confusión.
- tiene pensamientos de autolesionarse o de suicidarse. Un número pequeño de personas que recibían tratamiento con antiepilépticos tales como Zonisamida ha tenido pensamientos de autolesionarse o de suicidarse.
- tiene dolor muscular o se encuentra débil, ya que esto puede ser un signo de desintegración muscular anormal que puede dar lugar a problemas renales.
- tiene un dolor repentino en la espalda o en el estómago, le duele al orinar o aprecia sangre en la orina, ya que esto puede ser un signo de cálculos renales.

Póngase en contacto lo antes posible con su médico si usted:

- padece exantema (erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre) sin explicar, ya que puede convertirse en un exantema más grave o descamación cutánea.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT



- se siente especialmente cansado o febril, tiene dolor de garganta, las glándulas inflamadas u observa que le salen hematomas con más facilidad, ya que esto puede significar que tiene un trastorno de la sangre.
- tiene signos de aumento de los niveles de ácido en la sangre: dolores de cabeza, somnolencia, dificultad respiratoria y pérdida de apetito. Puede ser necesario el control o tratamiento médico.

Su médico puede decidir que debe dejar de tomar Zonisamida.

Los efectos adversos de Zonisamida comunicados con mayor frecuencia son todos de carácter leve. Ocurren durante el primer mes de tratamiento y a menudo disminuyen al continuar el tratamiento. En niños de 6 a 17 años, los efectos adversos fueron coherentes con los descritos a continuación, salvo las siguientes excepciones: neumonía, deshidratación, disminución de la sudoración (frecuente) y enzimas hepáticas anómalas (poco frecuente).

Efectos adversos muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- agitación, irritabilidad, confusión, depresión
- mala coordinación muscular, mareos, mala memoria, somnolencia, visión doble
- pérdida de apetito, disminución de los niveles de bicarbonato (sustancia que evita que la sangre se vuelva ácida) en sangre

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- dificultad para dormir, pensamientos extraños o poco habituales, sensación de ansiedad o inestabilidad afectiva.
- pensamiento lento, pérdida de concentración, anomalías en el habla, sensación anormal en la piel (hormigueo), temblor, movimiento involuntario de los ojos.
- cálculos renales.
- exantemas, picor, reacciones alérgicas, fiebre, cansancio, síntomas pseudogripales, caída del cabello.
- equimosis (un pequeño hematoma causado por la sangre procedente de un vaso sanguíneo roto de la piel).
- pérdida de peso, náuseas, indigestión, dolores de estómago, diarrea (vientre suelto), estreñimiento.
- hinchazón de piernas y pies.

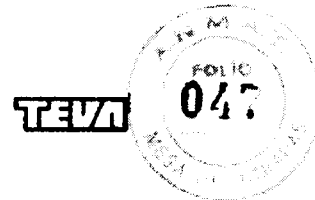
Efectos adversos poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- furia, agresión, pensamientos suicidas, intento de suicidio.
- vómitos.
- inflamación de la vesícula biliar o cálculos biliares.
- cálculos urinarios.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

ORIGINAL



- infección/inflamación pulmonar, infecciones en el tracto urinario.
- niveles bajos de potasio en sangre y crisis/ataques.

Efectos adversos muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- alucinaciones, pérdida de memoria, coma, síndrome neuroléptico maligno (incapacidad de moverse, sudores, fiebre, incontinencia), estado epiléptico (convulsiones prolongadas o repetidas).
- trastornos respiratorios, dificultad respiratoria, inflamación de los pulmones.
- inflamación del páncreas (dolor severo de estómago o de espalda)
- problemas hepáticos, insuficiencia renal, aumento de los niveles de creatinina (un producto de desecho que normalmente los riñones deberían eliminar).
- exantemas severos o descamación cutánea (al mismo tiempo puede encontrarse mal y tener fiebre).
- desintegración muscular anormal (puede tener dolor o debilidad muscular) que puede dar lugar a problemas renales.
- glándulas inflamadas, trastornos de la sangre (reducción en el número de células de la sangre, lo que puede hacer que sea más probable que tenga infecciones y que esté pálido, se sienta cansado y febril, y le salgan hematomas con más facilidad).
- disminución de la sudoración, temperatura corporal excesiva.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

¿Cómo se debe almacenar KINAPLASE?

No utilice el producto después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C, protegido de la luz y la humedad.

PRESENTACIONES

KINAPLASE Cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg: envases conteniendo 15, 20, 30, 40, 60, 100, 500 y 1000 Cápsulas siendo las dos últimas PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

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

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

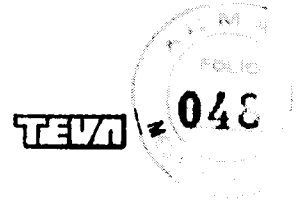
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Certificado N° 50.832

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: .../.../...

[LOGO]



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-31093067-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 4 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 10462-17-3 certif 50832

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.04 12:46:18 -0300

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.04 12:46:22 -0300