



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-1689-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 14 de Febrero de 2019

Referencia: EX-2018-45291850-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-45291850-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MS SYNTHON BAGO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ZILOBE / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA / 10 mg, aprobada por Certificado N° 57.716:

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MS SYNTHON BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZILOBE / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA / 10 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-65589461-APN-DERM#ANMAT, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-65547760-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2018-65548941-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.716, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2018-45291850-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.02.14 17:43:43 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
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=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUI130715117554
Date: 2018.02.14 17:43:40 -03'00'

PROYECTO DE RÓTULO

Zilobe

Fampridina 10 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina.

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



Contenido: 14 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Fampridina 10 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry Y-1-7000 White (*).

(*) Esta compuesto por: Hiprōmelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.716.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

www.synthonbago.com.ar

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

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevarán el mismo texto.

IP-2018-45980266-APN-DGRVIA#NMAT
MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16686
Página 2 de 3
ACUERDO

PROYECTO DE RÓTULO

Zilobe

Fampridina 10 mg

Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada.

Fórmula

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Fampridina 10 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry Y-1-7000 White (*).

(*) Esta compuesto por: Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.716.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

www.synthonbago.com.ar

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

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: El envase conteniendo 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada, llevará el mismo texto.

IF-2018-65986466-APN-DGAM#NMAT

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M.N. 16965
DIRECTOR TÉCNICO
A.P.C.B.A.R.O.

Página 2 de 2



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-65589461-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Diciembre de 2018.

Referencia: EX-2018-45291850- rotulos Zilobe.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 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: 2018.12.14 12:32:50 -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: 2018.12.14 14:02:07 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Zilobe
Fampridina 10 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA

**FÓRMULA**

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene: Fampridina 10 mg. Excipientes: Hipromelosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry Y-1-7000 White (*).

(*). Está compuesto por: Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante de los canales de Potasio a nivel neuronal. Código ATC: N07XX07.

INDICACIONES

Zilobe está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**Acción farmacológica****Efectos farmacodinámicos**

Zilobe es un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, Zilobe reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos a través del sistema nervioso central (SNC).

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado 3 ensayos de fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de confirmación. La proporción de respondedores fue independiente del tratamiento inmunomodulador concomitante (entre ellos, interferones, acetato de glatiramero, fingolimod y natalizumab). La dosis de fampridina fue de 10 mg dos veces al día.

En los 2 primeros estudios la variable principal fue la tasa de respondedores en la velocidad de la marcha determinada en la prueba de marcha cronometrada de 25 pies (T25FW). Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con fampridina fueron respondedores comparado con placebo (el 34,8% frente al 8,3%, $p < 0,001$ en el primer estudio; el 42,9% frente al 9,3%, $p < 0,001$ en el segundo estudio).

En el primer estudio los pacientes que respondieron a fampridina aumentaron la velocidad de la marcha en un promedio del 26,3% frente al 5,3% con placebo ($p < 0,001$) y en el segundo estudio el aumento fue del 25,3% frente al 7,8% ($p < 0,001$). La mejoría se observó rápidamente (en semanas) después de iniciar el tratamiento con fampridina.

IE-2018-65926266-APN-DGA/ANMAT

Se observaron mejorías estadísticamente y clínicamente significativas en la marcha, según determinó la escala de 12 ítems de la marcha de esclerosis múltiple (MSWS).

El tercer estudio se realizó en 636 sujetos con esclerosis múltiple y discapacidad en la marcha. La duración del tratamiento doble ciego fue de 24 semanas con un seguimiento de 2 semanas tras el tratamiento. La variable principal fue la mejoría en la capacidad de marcha, determinada como la proporción de pacientes que alcanzaban una mejoría media ≥ 8 puntos respecto a la puntuación basal en MSWS-12 a lo largo de 24 semanas. En este estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos, ya que una mayor proporción de pacientes tratados con fampridina demostró una mejoría en la capacidad de marcha, comparado con los pacientes tratados con placebo (riesgo relativo de 1,38 [IC del 95 %: 1,06, 1,70]). La mejoría se observó, por lo general, en un plazo de 2 a 4 semanas desde el inicio del tratamiento, y desapareció dentro de las 2 semanas posteriores a finalizar el tratamiento. Los pacientes tratados con fampridina también demostraron una mejoría estadísticamente significativa en la prueba de levantarse y andar (TUG por sus siglas en inglés), una medida del equilibrio estático y dinámico y de la movilidad física. En esta variable secundaria, una mayor proporción de pacientes tratados con fampridina alcanzó una mejoría media $\geq 15\%$ respecto a la velocidad basal en la prueba TUG a lo largo de un periodo de 24 semanas, comparado con placebo. La diferencia en la escala de valoración del equilibrio de Berg (Berg Balance Scale, BBS), una medida del equilibrio estático, no fue estadísticamente significativa. Además, los pacientes tratados con fampridina demostraron una mejoría media estadísticamente significativa respecto al valor basal comparado con placebo en la puntuación física de la Escala sobre el Impacto de la Esclerosis Múltiple (Multiple Sclerosis Impact Scale, MSIS-29) (diferencia en la MMC de $-3,31$, $p < 0,001$).

Farmacocinética

Absorción

La Fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. La Fampridina tiene un índice terapéutico estrecho. La biodisponibilidad absoluta de los comprimidos de liberación prolongada de Fampridina no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada de Fampridina tienen un retraso en la absorción, manifestado por un aumento más lento y una concentración plasmática máxima más baja, sin ningún efecto sobre el grado de absorción.

Cuando los comprimidos **Zilobe** se toman con alimentos, la disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (ABC $0-\infty$) de la Fampridina es aproximadamente de 2 - 7% (dosis de 10 mg). No se espera que esta pequeña reducción en el ABC produzca una disminución de la eficacia terapéutica. Sin embargo, la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) aumenta en un 15 - 23%. Dado que existe una clara relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ y las reacciones adversas relacionadas con la dosis, se recomienda tomar **Zilobe** sin alimentos.

Distribución

La Fampridina es un medicamento liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La Fampridina no se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (la fracción de unión oscila entre el 3-7% en el plasma humano). La Fampridina tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,6 l/kg. La Fampridina no es un sustrato de la glicoproteína P.

Biotransformación

La Fampridina se metaboliza en los seres humanos mediante la oxidación a 3-hidroxi-4-aminopiridina y se conjuga adicionalmente a sulfato 3-hidroxi-4-aminopiridina. No se encontró actividad farmacológica de los metabolitos de la Fampridina frente a canales de potasio seleccionados in vitro.

La 3-hidroxilación de Fampridina a 3-hidroxi-4-aminopiridina por los microsomas hepáticos humanos pareció catalizarse por el citocromo P450 2E1 (CYP2E1).

Hubo indicios de inhibición directa de CYP2E1 por Fampridina a una concentración 30 micromolar (aproximadamente una inhibición del 12%), lo que es aproximadamente 100 veces la concentración promedio de la Fampridina plasmática determinada para el comprimido de 10 mg.

El tratamiento con Fampridina de hepatocitos humanos cultivados tuvo un efecto pequeño o nulo en la inducción de las actividades enzimáticas de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5.

Eliminación

La vía principal de eliminación de la Fampridina es la excreción renal, con aproximadamente el 90% de la dosis recuperada en la orina como medicamento sin alterar en 24 horas. El *clearance* renal (CLR 370 ml / min) es sustancialmente mayor que la filtración glomerular debido a la combinación de la filtración glomerular y la excreción activa por el transportador renal de cationes orgánicos 2 (OCT2). La excreción fecal representa menos del 1% de la dosis administrada.

Fampridina se caracteriza por una farmacocinética lineal (proporcional a la dosis) con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La $C_{máx}$ y, en menor medida, el ABC aumentan proporcionalmente con la dosis. No hay indicios de acumulación clínicamente relevante de la Fampridina administrada a la dosis recomendada en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, la acumulación se produce en relación con el grado de insuficiencia.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de Fampridina no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Fampridina se elimina principalmente por excreción renal sin modificarse, y sabiéndose que el *clearance* de creatinina disminuye con la edad, se debe considerar el control de la función renal en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

La Fampridina se elimina principalmente por los riñones sin modificaciones y por lo tanto se debe controlar la función renal en pacientes con antecedentes de alteraciones renales. Puede esperarse que los pacientes con insuficiencia renal leve eleven aproximadamente de 1,7 a 1,9 veces las concentraciones plasmáticas de Fampridina alcanzadas por los pacientes con una función renal normal.

Zilobe no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (ver "CONTRAINDICACIONES").

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Zilobe está sujeto a prescripción médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple.

La dosis recomendada es un comprimido de 10 mg, dos veces al día, cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). No se debe administrar Zilobe con mayor frecuencia ni a dosis mayores de las recomendadas (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Modo de administración

Zilobe se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar sin alimentos (ver "Farmacocinética"). El comprimido se debe tragar entero. No se debe dividir, triturar, disolver o masticar.

Inicio y evaluación del tratamiento con Zilobe

- La prescripción inicial se debe limitar entre 2 a 4 semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados en el plazo de 2 a 4 semanas tras comenzar Zilobe.
- Se recomienda realizar una prueba validada de la marcha, para evaluar la mejoría después de dos a cuatro semanas. Si no se observa ninguna mejoría, se debe suspender el tratamiento con Zilobe.
- Se debe suspender el tratamiento con Zilobe si los pacientes no notifican ningún beneficio.

IP-2018-0594746-APN-DERIVADOS 3

Reevaluación del tratamiento con Zilobe

Si se observa un empeoramiento en la capacidad de la marcha, los médicos deberán considerar la interrupción del tratamiento para volver a valorar los beneficios de **Zilobe**. La reevaluación debe incluir la retirada de **Zilobe** y la realización de la prueba de la marcha. Se debe suspender el tratamiento con **Zilobe** si los pacientes dejan de obtener un beneficio en la marcha.

Dosis omitida

Se debe seguir siempre la pauta posológica habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Pacientes de edad avanzada

Se debe comprobar la función renal en pacientes de edad avanzada antes de iniciar el tratamiento con **Zilobe**. Se recomienda controlar la función renal para detectar cualquier insuficiencia renal en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Zilobe está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa (*clearance* de creatinina < 80 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Zilobe** en niños y adolescentes hasta 18 años.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tratamiento concurrente con otros medicamentos que contienen Fampridina (4-aminopiridina).

Pacientes con historia previa o presentación actual de crisis epilépticas.

Pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (*clearance* de creatinina < 80 ml / min).

Uso concomitante de **Zilobe** con medicamentos inhibidores de OCT2, por ejemplo: cimetidina.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Riesgo de crisis epilépticas**

El tratamiento con Fampridina aumenta el riesgo de crisis epilépticas.

Zilobe se debe administrar con precaución en presencia de cualquier factor que pueda reducir el umbral de crisis epilépticas.

Zilobe debe suspenderse en pacientes que presenten una crisis epiléptica durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

Zilobe se excreta sin modificarse principalmente por vía urinaria. Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas más altas que se asocian con un incremento de las reacciones adversas, en concreto con efectos neurológicos. Se recomienda determinar la función renal antes del tratamiento y su control periódico durante el tratamiento en todos los pacientes (en particular en los pacientes de edad avanzada cuya función renal pueda estar reducida).

Zilobe no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal (*clearance* de creatinina < 80 ml / min).

Se requiere precaución cuando se prescriba **Zilobe** simultáneamente con medicamentos que sean sustratos de OCT2, por ejemplo: carvedilol, propranolol y metformina.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilácticas); la mayoría de estos casos ocurrieron en la primera semana de tratamiento. Se debe

prestar una atención especial a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe suspender la administración de **Zilobe** y no se volverá a administrar.

Otras advertencias y precauciones

Zilobe se debe administrar con precaución en pacientes con trastornos del ritmo cardíaco o de la conducción sinoauricular o auriculoventricular (en casos de sobredosis se observaron trastornos del ritmo y la conducción cardíaca).

El aumento de la incidencia de mareos y trastornos del equilibrio observado con **Zilobe** entre las 4 y 8 primeras semanas de tratamiento puede dar lugar a un aumento del riesgo de caídas. Los pacientes que utilicen apoyo para andar deberán continuar utilizando estos apoyos, según sea necesario.

En los ensayos clínicos se observaron recuentos bajos de leucocitos en el 2,1% de los pacientes tratados con **Zilobe** en comparación con el 1,9% de los pacientes que recibieron placebo. No se puede descartar un aumento de la tasa de infecciones y de la afectación de la respuesta inmunitaria.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Fampridina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de **Zilobe** durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si Fampridina se excreta en la leche materna humana o animal. No se recomienda utilizar **Zilobe** durante la lactancia.

Fertilidad

En los estudios realizados en animales no se observaron efectos en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **Zilobe** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que **Zilobe** puede producir mareos.

Interacciones medicamentosas

El tratamiento concurrente con otros medicamentos que contienen Fampridina (4-aminopiridina) está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES").

La Fampridina se elimina principalmente por los riñones con una secreción renal activa que representa alrededor del 60% (ver "Farmacocinética"). OCT2 es el transportador responsable de la secreción activa de la Fampridina. Por lo tanto, el uso concomitante de Fampridina con inhibidores de OCT2, por ejemplo, la cimetidina, está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES") y el uso concomitante de la Fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2, por ejemplo el carvedilol, el propranolol y la metformina, se debe realizar con precaución (ver "ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES").

Se ha administrado Fampridina de forma concomitante con interferón-beta y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

Se ha administrado Fampridina de forma concomitante con baclofeno y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

REACCIONES ADVERSAS

A las dosis terapéuticas, el medicamento es, generalmente, bien tolerado y no provoca efectos adversos.

Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Esto es coherente con la actividad farmacológica de la Fampridina. La incidencia más alta de reacciones adversas identificadas en los ensayos controlados con placebo, en pacientes con esclerosis múltiple que recibieron

Zilobe a la dosis recomendada, correspondió a infección en las vías urinarias (en aproximadamente el 12% de los pacientes).

A continuación, se presentan las reacciones adversas conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: 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).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones

Muy frecuentes: infección en las vías urinarias.

Trastornos del sistema inmune

Poco frecuentes: anafilaxia, angioedema, hipersensibilidad.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio, ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, cefalea, trastorno del equilibrio, parestesia y temblores.

Poco frecuentes: crisis epilépticas, exacerbación de la neuralgia del trigémino.

Trastornos cardíacos

Frecuentes: palpitaciones.

Poco frecuentes: taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipertensión arterial.

casos de arritmias cardíacas (por ejemplo, taquicardia supraventricular y bradicardia) y taquicardia ventricular como consecuencia de una posible prolongación del intervalo QT. Asimismo se han recibido informes de hipertensión.

Los pacientes que presenten sobredosis deben recibir tratamiento complementario. La actividad epiléptica repetida se debe tratar con benzodiazepinas, fenitoína u algún otro tratamiento antiepiléptico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56, 60, 500 y 1000 Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada de color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ZILOBE DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede comunicarse con A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.716
Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

IE-2018-45926266-APN-DGR/A.N.M.A.T.

Página 70 de 738

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACEUTICO - M.N. 16665
DIRECTOR TÉCNICO
APROBADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-65547760-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Diciembre de 2018

Referencia: EX-2018-45291850- prospecto Zilobe

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 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 30715117584
Date: 2018.12.14 12:37:06 -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
30715117584
Date: 2018.12.14 12:37:11 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Zilobe
Fampridina 10 mg
Comprimidos Recubiertos de Liberación Prolongada

Industria Argentina
 EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA



Este Medicamento es Libre de Gluten.

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Zilobe** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Zilobe**
3. Cómo tomar **Zilobe**
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de **Zilobe**
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES ZILOBE Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Zilobe es un medicamento que se utiliza para mejorar la marcha en adultos (18 años o mayores) con esclerosis múltiple (EM) que presentan discapacidad en la marcha. En la esclerosis múltiple, la inflamación destruye el recubrimiento protector de los nervios, lo que da lugar a debilidad muscular, rigidez muscular y dificultad para caminar.

Zilobe contiene el principio activo Fampridina que pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueantes de los canales de potasio. Actúan frenando la salida de potasio de las células nerviosas que están dañadas por la EM. Se cree que este medicamento actúa dejando que las señales pasen a través del nervio de forma más normal, lo que permite mejorar los movimientos.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR ZILOBE

No tome Zilobe:

- si es alérgico a la Fampridina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene crisis epilépticas o alguna vez ha tenido una crisis epiléptica (también llamada convulsión).
- si tiene trastornos en la función de los riñones.

IF-2018-65926946-APN-DEMN/ANMAT

- si toma un medicamento que se llama cimetidina
- si toma algún otro medicamento que contiene Fampridina, ya que podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos graves.

Informe a su médico y no tome **Zilobe** si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico y/o farmacéutico antes de empezar a tomar **Zilobe**:

- si tiene palpitaciones (es consciente de sus latidos cardíacos).
- si es propenso a las infecciones.
- si utiliza algún soporte para caminar, como, por ejemplo, un bastón, deberá seguir utilizándolo según sea necesario. Este medicamento puede hacerle sentirse mareado o sin equilibrio durante las primeras 4-8 semanas.
- si tiene algún factor de riesgo o está tomando algún medicamento que afecte al riesgo de sufrir crisis epilépticas.

Informe a su médico antes de tomar **Zilobe** si alguna de estas situaciones es aplicable en su caso.

Niños y adolescentes

No administre **Zilobe** a niños o adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

Antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, el médico puede comprobar que sus riñones funcionen correctamente.

Toma de **Zilobe** con otros medicamentos

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

No tome **Zilobe** si toma otros medicamentos que contienen Fampridina o si toma un medicamento para tratar la acidez del estómago llamado cimetidina.

Su médico tendrá especial cuidado si recibe Fampridina al mismo tiempo que otro medicamento que pueda afectar a la eliminación de otros medicamentos por parte de los riñones, por ejemplo el carvedilol, propranolol y metformina.

Toma de **Zilobe** con alimentos y bebidas

Zilobe se debe tomar sin alimentos, con el estómago vacío.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda utilizar **Zilobe** durante el embarazo.

El médico valorará el beneficio del tratamiento con **Zilobe** para usted frente al riesgo para el bebé.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Zilobe puede causar mareos y así afectar la capacidad de las personas para conducir vehículos y utilizar maquinarias. Asegúrese de que a usted no le afecta antes de comenzar a conducir o utilizar maquinarias.

3. CÓMO TOMAR ZILOBE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Solo puede obtenerse **Zilobe** con receta médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La dosis recomendada es: un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche (12 horas de separación). No tome más de dos comprimidos en un día. Debe dejar que transcurran 12 horas entre cada comprimido. No tome los comprimidos con más frecuencia que cada 12 horas.

IF-2018-45928946-APN-DE...
~~IF-2018-45928946-APN-DE...~~

Trague el comprimido entero, con agua. No debe dividir, triturar, disolver o masticar el comprimido. Podría aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos.

Si toma más Zilobe del que debiera

Si toma más **Zilobe** del que debiera podrá notar sudoración, temblores (pequeñas sacudidas), confusión, amnesia (pérdida de memoria) y crisis epiléptica (convulsiones). También podrá notar otros efectos no mencionados aquí.

Ante la eventualidad de haber tomado más **Zilobe** del que debiera póngase en contacto con su médico o concurra al hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología en especial:

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,
- Hospital Pedro de Elizalde (ex-Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Si olvidó tomar Zilobe

Si olvidó tomar un comprimido, no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Siempre deben pasar 12 horas entre cada comprimido.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Zilobe** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si tiene una crisis epiléptica, deje de tomar Zilobe e informe a su médico inmediatamente.

Si tiene uno o más de los siguientes síntomas de **hipersensibilidad**: hinchazón en la cara, boca, labios, garganta o lengua, enrojecimiento o picazón en la piel, opresión en el pecho o problemas para respirar, **deje de tomar Zilobe y consulte a su médico inmediatamente.**

A continuación se enumeran los efectos adversos por frecuencia:

Efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes:

- Infección en las vías urinarias.

Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Falta de equilibrio.
- Mareos.
- Dolor de cabeza.
- Sensación de debilidad y cansancio.
- Dificultad para dormir.
- Ansiedad.
- Temblores (pequeñas sacudidas).
- Adormecimiento u hormigueo en la piel.
- Dolor de garganta.
- Dificultad para respirar (falta de aire).
- Náuseas.
- Vómitos.
- Constipación.
- Malestar de estómago.
- Dolor de espalda.
- Palpitaciones.

Efectos adversos poco frecuentes

Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

IF-2018-45926946-APN-DGKVA/NMMA/T

- Crisis epiléptica (convulsiones).
- Empeoramiento del dolor en un cuadro llamado "neuralgia del trigémino".
- Hipersensibilidad (reacción alérgica).
- Taquicardia.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. CONSERVACIÓN DE ZILOBE

Mantener fuera del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Zilobe

El principio activo es Fampridina.

Cada Comprimido Recubierto de Liberación Prolongada contiene 10 mg de Fampridina.

Los demás componentes son: Hipromelosa, Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry Y-1-7000 White (*).

(*) Esta compuesto por: Hipromelosa, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada de Zilobe son de color blanco, cada envase contiene 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos.

Esta especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Gestión de Riesgo.

Para información adicional del producto comunicarse con Synthon Bagó – Orientación a Pacientes: 0800-999-8432 - programa@synthonbago.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 57.716

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Synthon - Bagó

MS Synthon Bagó S.A.

Administración: Lima 369 Piso 5 B (C1073AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

Director Técnico: Pablo Sebastián Rimada. Farmacéutico.

Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.

IF-2018-05826946-APN-DERIVANMAT

Página 44 de 38

MS SYNTHON BAGÓ S.A.
PABLO SEBASTIÁN RIMADA
FARMACÉUTICO - M. N. 12555
DIRECTOR TÉCNICO



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

Hoja Adicional de Firmas.
Anexo

Número: IF-2018-65548941-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Diciembre de 2018

Referencia: EX-2018-45291850- inf pac Zilobe.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 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: 2018.12.14 12:30:09 -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: 2018.12.14 12:36:18 -03'00'