

## 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 glatiramer, 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.

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  $\geq 8$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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.

---

**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:** hipotensión\*.

#### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

**Frecuentes:** disnea, dolor faringolaríngeo.

#### **Trastornos gastrointestinales**

**Frecuentes:** náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

**Poco frecuentes:** rash, urticaria.

#### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

**Frecuentes:** dolor de espalda.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

**Frecuentes:** astenia.

**Poco frecuentes:** dolor torácico\*

\*Estos síntomas se observaron en el contexto de reacciones de hipersensibilidad.

#### **Crisis epilépticas**

Poscomercialización: se han notificado casos de crisis epilépticas, de frecuencia no conocida.

#### **Hipersensibilidad**

Poscomercialización: se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia), que se asociaron con uno o más de los siguientes síntomas: disnea, dolor torácico, hipotensión, angioedema, rash y urticaria.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los síntomas agudos de sobredosis con Fampridina fueron coherentes con la estimulación del sistema nervioso central e incluyeron confusión, temblores, diaforesis, crisis epilépticas y amnesia.

Los efectos adversos en el SNC con altas dosis de Fampridina incluyen confusión, crisis epilépticas, estado epiléptico, movimientos involuntarios y coreoatetoides. Otros efectos adversos con altas dosis incluyen

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](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. 1689/19**

# **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. Castaños 3222 (C1406IHS) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (11) 4384 9970/71/72.