



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-41632155-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-41632155-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A. solicita se autorice nuevas formas farmacéuticas / concentraciones para la especialidad medicinal denominada ISEDIS / BACLOFENO, Certificado N° 56.421.

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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 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 1°.- Autorízase a la firma LAFEDAR S.A. para la especialidad medicinal que se denominará ISEDIS / BACLOFENO, las nuevas formas farmacéuticas de SOLUCIÓN INYECTABLE Y SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que se corresponde con GEDO N° IF-2020-68780147-APN-DFYGR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado N° 56.421 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 3°.- Acéptanse los rótulos primarios que se corresponden con GEDO N° IF-2020-66702623-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66702460-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66702541-APN-DERM#ANMAT; los rótulos secundarios que se corresponden con GEDO N° IF-2020-66702369-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66702282-APN-DERM#ANMAT, IF-2020-66702223-APN-DERM#ANMAT; prospecto que se corresponde con GEDO N° IF-2020-66702858-APN-DERM#ANMAT, e información para el paciente que se corresponde con GEDO N° IF-2020-66702754-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de las nuevas formas farmacéuticas autorizadas por la presente Disposición, el titular de las mismas deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación en los términos de la Disposición ANMAT N° 9707/19.

ARTICULO 5°.- Inscribáanse las nuevas formas farmacéuticas / concentraciones en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 6°.- Regístrese, por Mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición, rótulo, prospecto, información para el paciente y anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-41632155-APN-DGA#ANMAT

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma LAFEDAR S.A., para la Especialidad Medicinal con Certificado de Autorización N° 56.421, las nuevas formas farmacéuticas/ nuevas concentraciones cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: ISEDIS.
- NOMBRE/S GENÉRICO/S Y CONCENTRACIÓN/ES: BACLOFENO 0,05mg/ml (SOLUCIÓN INYECTABLE) (I); BACLOFENO 10mg/20ml (SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN) (II); BACLOFENO 10mg/5ml (SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN) (III).
- FORMAS FARMACÉUTICAS: SOLUCIÓN INYECTABLE (I); SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (II) Y (III).
- EXCIPIENTES: SOLUCIÓN INYECTABLE (I): CLORURO DE SODIO 9,00 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1,00 ml; SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (II): CLORURO DE SODIO 180,00 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 20,00 ml; SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (III): CLORURO DE SODIO 45,00 mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 5,00 ml.
- ENVASES: SOLUCIÓN INYECTABLE (I): AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, POR 1 ml; SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (II): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, CON TAPÓN DE

BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO POR 20 ml; SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN (III): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO, CON TAPÓN DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO POR 5 ml.

- PRESENTACIÓN Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: ESTUCHE CONTENIENDO 5 AMPOLLAS POR 1 ml MAS PROSPECTO (I); ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA POR 20 ml MAS PROSPECTO (II); ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA POR 5 ml MAS PROSPECTO (III).
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES.
- FORMA DE CONSERVACIÓN: CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C. NO CONGELAR.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.
- LUGAR DE ELABORACIÓN: ELABORACION COMPLETA: INSTITUTO BIOLÓGICO CONTEMPORÁNEO S.A. (Chivilcoy 304 y Bogotá 3921/25, CABA y Planta Generales: Gral. Martin Rodriguez 4085, esquina Aconquija, Ituzaingó, Provincia de Buenos Aires).

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

EX-2019-41632155-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

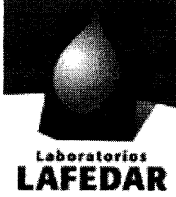
Número:

Referencia: Anexo NFF/NCC EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.10.13 13:11:55 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.13 13:11:55 -03:00



71

8.1 Proyecto de Rótulo de envase primario: ampolla

Ampolla de 1 ml

ISEDIS
BACLOFENO 0,05mg/ ml
Solución Inyectable

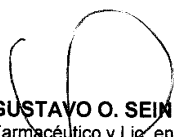



LAFEDAR

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

N° de Certificado:.....


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-2251816-APN-DGA#ANMAT
Ricardo S. Guimarey
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

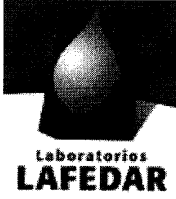
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 1 ampolla de 1 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:41 -03:00

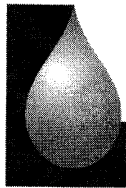
Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:41 -03:00



73

Frasco-Ampolla de 20ml

ISEDIS
BACLOFENO 10mg/ 20ml
Solución para perfusión

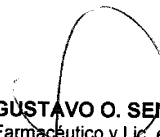



LAFEDAR

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

N° de Certificado:.....


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
R.C. GUMAREY
Presidente
IF 2019-423-1810-REP-N-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

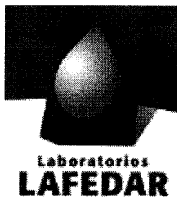
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 1 frasco ampolla de 20 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:18 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:18 -03:00



72

Frasco Ampolla de 5 ml

ISEDIS
BACLOFENO 10 mg/ 5ml
Solución para perfusión

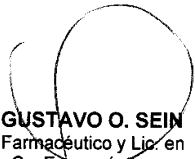



LAFEDAR

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

N° de Certificado:


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-9235180-AN-DGA#ANMAT
RICARDO S. GUIMARÃES
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

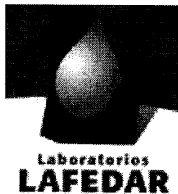
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 1 frasco ampolla de 5 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:29 -03:00



74

8.2 Proyecto de Rótulo de envase secundario

ISEDIS

BACLOFENO

0,05 mg/ml

Solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase por 5 ampollas de 1 ml

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene Baclofeno 0,05 mg. Excipientes: Cloruro de sodio 9,0 mg y Agua para inyectables c.s.p 1,0 ml.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado: 56.421

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C. NO CONGELAR

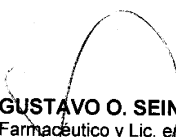
LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880


(3100) Paraná

Entre Ríos

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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2019-42861616-APN-DGA#ANMAT


RICARDO C. GUIMAREY
Presidente
Página 74 de 847



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

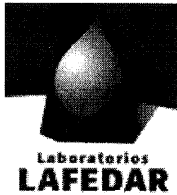
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 2 ampolla de 1 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:06 -03:00



76

ISEDIS

BACLOFENO

10mg/ 20ml

Solución para perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase por 1 Frasco Ampolla de 20 ml

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene Baclofeno 10 mg. Excipientes: Cloruro de sodio 180,0 mg y Agua para inyectables c.s.p 20 ml.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado: 56.421

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C. NO CONGELAR

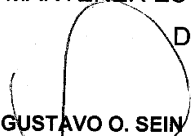
LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880

(3100) Paraná

Entre Ríos

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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2019-LAFEDAR-S-APN-DGA#ANMAT


RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Página 75 de 847



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

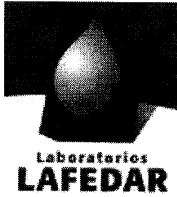
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 2 frasco ampolla de 20 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:56:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:56:53 -03:00



76

ISEDIS

BACLOFENO

10mg/ 5ml

Solución para perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Presentación: envase por 1 Frasco Ampolla de 5 ml

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene Baclofeno 10 mg. Excipientes: Cloruro de sodio 45,0 mg y Agua para inyectables c.s.p 5,0 ml.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

Certificado: 56.421

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR ENTRE 15°C Y 30°C. NO CONGELAR


LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880

(3100) Paraná

Entre Ríos

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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2019-02596-APN-DGA#ANMAT


RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Página 76 de 847



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

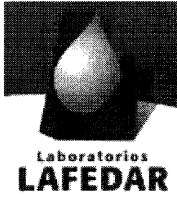
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Rótulo 2 frasco ampolla de 5 ml producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:56:42 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:56:43 -03:00



77

9.1 PROYECTO DE PROSPECTO

ISEDIS

Baclofeno

Solución inyectable y para perfusión

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Baclofeno 0,05 mg/ml (solución inyectable): Cada ampolla de 1,0 ml contiene: 0,05 mg de Baclofeno; cloruro de sodio 9,0 mg; agua para inyectable c.s.p 1 ml.

Baclofeno 10,0 mg/ 20ml (solución para perfusión): Cada frasco ampolla de 20 ml contiene: 10,0 mg de Baclofeno; cloruro de sodio 180 mg; agua para inyectable c.s.p. 20 ml

Baclofeno 10,0 mg/ 5ml (solución para perfusión): Cada frasco ampolla de 5,0 ml contiene: 10,0 mg de Baclofeno; 45,0 mg cloruro de sodio; agua para inyectable c.s.p. 5 ml

ACCION TERAPEUTICA


Antiespástico. Relajante muscular, otros fármacos de acción central.

Código ATC: M03B X01.

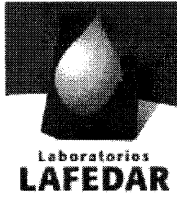
INDICACIONES

Adultos

ISEDIS administrado por vía intratecal está indicado en pacientes con espasticidad crónica grave de origen espinal (asociada a una lesión, esclerosis múltiple u otras enfermedades de la médula espinal) o de origen cerebral que no respondan a antiespásticos administrados por vía oral (inclusive baclofeno oral) y/o que sufran efectos


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-4250896-AG#ANMAT
RICARDO GIMÉNEZ
Presidente



37

adversos inaceptables con dosis orales eficaces.

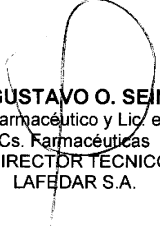
Población pediátrica (4 a < 18 años)

ISEDIS administrado por vía intratecal está indicado en pacientes a partir de los 4 años de edad y menores de 18 años con espasticidad crónica grave de origen cerebral o de origen medular (asociada a una lesión, esclerosis múltiple, u otras enfermedades de la médula espinal) que no responden a antiespasmódicos administrados por vía oral (incluido baclofeno oral) y/o que no toleran las dosis orales eficaces.

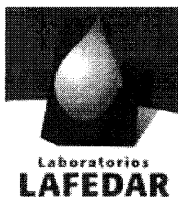
ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de acción exacto del baclofeno como relajante muscular y medicamento antiespástico no se conoce por completo. El baclofeno inhibe la transmisión refleja monosináptica y polisináptica en la médula espinal al estimular los receptores GABA_B. El baclofeno es un análogo químico del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). El baclofeno no afecta a la transmisión neuromuscular. El baclofeno ejerce un efecto antinociceptivo. En las enfermedades neurológicas asociadas a espasmo de los músculos esqueléticos, los efectos clínicos del baclofeno se manifiestan como una acción beneficiosa sobre las contracciones musculares reflejas y un marcado alivio de los espasmos dolorosos, el automatismo y el clono. El baclofeno mejora la movilidad del paciente, permitiéndole una mayor autonomía, y facilita la fisioterapia. Tanto en los seres humanos como en los animales, se ha constatado que el baclofeno posee propiedades depresoras generales sobre el sistema nervioso central, causantes de sedación, somnolencia y depresión respiratoria y cardiovascular.

El Baclofeno tiene propiedades depresoras del SNC, causando sedación, somnolencia y depresión respiratoria y cardiovascular. También ha demostrado tener un efecto inhibitor dosis dependiente sobre la función eréctil en hombres mediante la estimulación de receptor GABA_B.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-4253876-A1-M5GA#ANMAT
Ricardo J. Guimarey
Presidente



Introducido directamente en el espacio intratecal, el baclofeno permite un tratamiento efectivo de la espasticidad a dosis por lo menos 100 veces menores que las administradas por vía oral.

Bolo intratecal:

El inicio de la acción tiene lugar generalmente de media a una hora después de la administración de una dosis única intratecal. El máximo efecto espasmolítico se observa aprox. 4 horas después de la administración y se mantiene de 4-8 horas. El inicio de la acción, la respuesta máxima y la duración de la acción puede variar individualmente dependiendo de la dosis, de la gravedad de los síntomas y del método y velocidad de administración.

Perfusión continua:


La acción antiespástica del baclofeno se observa a las 6-8 horas del inicio de la infusión continua. La eficacia máxima se observa en el plazo de 24-48 horas.


Farmacocinética

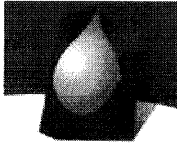
Los parámetros farmacocinéticos observados en el líquido cefalorraquídeo y tal y como se describen a continuación deben interpretarse considerando una alta variabilidad intra e inter-pacientes, debido a la lenta circulación de este fluido y el gradiente de concentración de baclofeno del líquido lumbar al líquido cisternal.

Absorción

La infusión directa en el espacio espinal subaracnoideo evita los procesos de absorción y permite su presencia en los lugares donde se localizan los receptores en el cordón dorsal de la médula espinal.


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.

RICARDO QUIMAREY
IF-2019-425-036-AN-EDGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

90

Distribución

Tras una sola inyección intratecal en forma de bolo o una infusión breve, el volumen de distribución calculado a partir de los niveles en el líquido cefalorraquídeo oscila entre 22 y 157 ml.

Con la infusión intratecal continua, dosis diarias de 50 a 1.200 microgramos proporcionan una concentración de baclofeno en el líquido cefalorraquídeo lumbar que oscila entre 130-1.240 ng/ml en estado estacionario. De acuerdo con la semivida medida en el líquido cefalorraquídeo, las concentraciones en este en estado estacionario se alcanzarán al cabo de 1 a 2 días. Durante la infusión intratecal las concentraciones plasmáticas no exceden de 5 ng/ml


Eliminación


La semivida de eliminación en el líquido cefalorraquídeo tras inyección intratecal única en bolo o una infusión breve de 50 a 136 microgramos de baclofeno oscila entre 1 y 5 horas. No se ha determinado la semivida de eliminación de baclofeno tras alcanzar el estado estacionario en el líquido cefalorraquídeo.

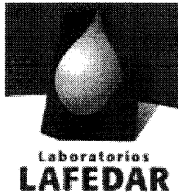
Tanto tras inyección única en bolo como tras infusión lumbar subaracnoidea crónica utilizando una bomba implantada, el aclaramiento medio del líquido cefalorraquídeo fue de 30 ml/h.

En estado estacionario durante la infusión intratecal continua, se establece un gradiente de concentración de baclofeno en la proporción de 1,8:1 y 8,7:1 (media 4:1) entre el líquido cefalorraquídeo lumbar y el cisternal. Ello es de importancia clínica ya que la espasticidad de las extremidades inferiores puede tratarse eficazmente con poco efecto sobre los miembros superiores y con menos efectos adversos sobre el SNC debidos a efectos sobre los centros cerebrales.

Poblaciones especiales


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY
IF-2019-42331810-APN-DGA#ANMAT
Presidente



81

Pacientes de edad avanzada

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes de edad avanzada tras la administración intratecal de Isedis. Tras la administración de una dosis única por vía oral, los datos sugieren que los pacientes de edad avanzada muestran una eliminación más lenta pero una exposición sistémica a baclofeno similar en comparación con adultos jóvenes. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados al tratamiento en varias dosis no sugiere ninguna diferencia farmacocinética significativa entre los adultos jóvenes y los pacientes mayores.

Población pediátrica

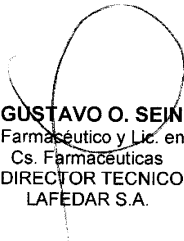
En pacientes pediátricos las concentraciones plasmáticas son de 10 ng/ml o inferiores.


Insuficiencia hepática

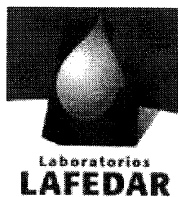
No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática tras la administración de Baclofeno intratecal. Sin embargo, como el papel del hígado en la disponibilidad de baclofeno no resulta determinante, es poco probable que la farmacocinética de baclofeno pueda verse alterada hasta alcanzar significación clínica en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal tras la administración de Baclofeno intratecal. Dado que baclofeno se elimina principalmente a través de los riñones, no se puede descartar la acumulación de fármaco inalterado en los pacientes con insuficiencia renal.


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
BICARBOCUATRECASAS
IF-2019-42341810-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad subaguda y subcrónica con infusión continua de baclofeno intratecal en dos especies (rata y perro) no revelaron efectos adversos.

Genotoxicidad

El potencial mutagénico y genotóxico de baclofeno en pruebas en bacterias, células mamíferas y en levaduras resultó negativo. La evidencia sugiere que baclofeno es poco probable que posea potencial mutagénico.


Carcinogenicidad


Un estudio en ratas de dos años de duración (administración oral) mostró que baclofeno no es carcinogénico. En el mismo estudio, se observó un aumento dosis-dependiente, en la incidencia de quistes ováricos y un aumento menos marcado del número de glándulas adrenales hipertrofiadas y/o hemorrágicas.

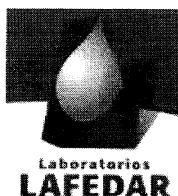
Toxicidad para la reproducción

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con baclofeno por vía intratecal.

La administración oral de baclofeno aumenta la incidencia de onfaloceles (hernias umbilicales) en fetos de ratas, causa retraso en el crecimiento fetal (osificación de los huesos) en ratas y conejos, y reduce la media de supervivencia post-natal en ratas. Asimismo, baclofeno causa ensanchamiento del arco vertebral en fetos de rata cuando se administra de forma intraperitoneal. Sin embargo, es poco probable que baclofeno intratecal tenga efectos nocivos sobre la fertilidad o sobre el desarrollo prenatal y/o postnatal ya que, las dosis terapéuticas vía intratecal están muy por debajo de las dosis orales e intraperitoneales que presentan efectos nocivos para la reproducción y el desarrollo.


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lic/ en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Ricardo G. Gumarey
Presidente



83

Tolerancia local

Los estudios de toxicidad subaguda y subcrónica realizados con infusión continua de baclofeno intratecal en dos especies (rata y perro) no revelaron, tras examen histológico, signos de irritación local o inflamación, ni en la médula espinal ni en el tejido adyacente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al baclofeno o a alguno de los excipientes.

El fármaco no deberá administrarse por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o epidural.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN


Posología


Isedis intratecal está diseñado para administrarlo inicialmente en bolo único de prueba mediante catéter espinal o punción lumbar y posteriormente de forma crónica mediante bombas implantables que permitan la administración continua de Baclofeno en el espacio intratecal. El establecimiento de un régimen de dosificación óptimo requiere que cada paciente se someta a una fase inicial de prueba con un bolo intratecal seguida de un cuidadoso ajuste individual de la dosis, como paso previo a la fase de tratamiento de mantenimiento. La administración intratecal de baclofeno a través de un sistema de administración implantable, sólo debe llevarse a cabo por médicos con el conocimiento y experiencia necesarios. Las instrucciones específicas de implantación, programación y/o relleno de la bomba implantable las proporciona el fabricante de la misma y deben seguirse de manera estricta.

Fase de prueba

Adultos

En adultos, la dosis inicial de prueba es de 25 ó 50 microgramos que se podrá aumentar


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4231810-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

84

en 25 microgramos cada 24 horas hasta que se observe una respuesta que dure aproximadamente 4-8 horas. La dosis se bombeará durante al menos 1 minuto. Para esta dosis de prueba se dispone de ampollas de 0,05 mg/ml. La primera dosis se administrará teniendo preparado un equipo de reanimación. Se considerará que el paciente responde al tratamiento cuando se produzca un descenso significativo del tono muscular y/o de la frecuencia y/o gravedad de los espasmos. Existe una gran variabilidad en la sensibilidad a Baclofeno intratecal. Se han observado signos de sobredosis grave (coma) en un paciente adulto tras una dosis única de prueba de 25 microgramos. A los pacientes que no respondan a una dosis de prueba de 100 microgramos no se les administrarán más dosis ni se considerarán candidatos a una infusión intratecal continua. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones


Fase de prueba en población pediátrica

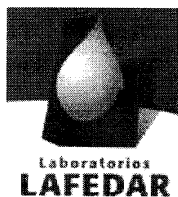
La punción lumbar inicial de la fase de prueba en pacientes de 4 años de edad y menores de 18 años debería ser de 25 a 50 microgramos al día en función de la edad y de la talla del niño. Los pacientes que no respondan a esta dosis podrían recibir un incremento de dosis de 25 microgramos cada 24 horas. La dosis máxima de la fase de prueba no debe superar los 100 microgramos/día en pacientes pediátricos. Antes de iniciar la infusión crónica de Baclofeno intratecal, los pacientes deben mostrar respuesta a un bolo intratecal de Baclofeno en un ensayo de prueba. Esta dosis de prueba se administra generalmente por punción lumbar o catéter intratecal para obtener una respuesta.

Fase de determinación de la dosis

Tras haber confirmado que el paciente responde a Baclofeno 0,05 mg/ml solución inyectable intratecal en la dosis de prueba, se procede a su infusión intratecal mediante un sistema de liberación a través de una bomba implantable. La dosis diaria inicial de Baclofeno intratecal que debe administrarse a través de la bomba, se determina doblando


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-4231841-ANMAT
Ricardo C. Sumarey
Presidente



la dosis que resultó eficaz en la fase de prueba administrándola durante un periodo de 24 horas. En el caso de que el efecto de la dosis de prueba se hubiera mantenido durante más de 12 horas, la dosis inicial deberá ser la misma que la dosis de prueba pero administrada durante un periodo de 24 horas. No deberán hacerse incrementos de dosis durante las primeras 24 horas de tratamiento.

Pacientes con espasticidad de origen espinal:

Tras las primeras 24 horas, la dosis se ajustará a diario lentamente hasta conseguir el efecto clínico deseado, con incrementos de dosis limitados al 10-30% de la dosis para evitar posibles sobredosis.


Pacientes con espasticidad de origen cerebral:

Tras las primeras 24 horas, la dosis se ajustará diariamente de forma lenta hasta conseguir el efecto clínico deseado, con incrementos de dosis limitados al 5-15% de la dosis para evitar una posible sobredosis.

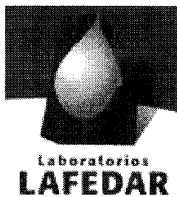
Cuando se utilizan bombas programables, la dosis sólo debería aumentarse una vez cada 24 horas. Cuando se utilizan bombas no programables con catéter de 76 cm que liberen 1 ml/día, se sugiere evaluar la respuesta al tratamiento cada 48 horas. Si la dosis diaria se ha aumentado significativamente y no se alcanza el efecto clínico deseado, se comprobará el correcto funcionamiento de la bomba y la viabilidad del catéter.

La experiencia es limitada con dosis superiores a 1.000 microgramos/día.

Durante las fases de prueba y de determinación de dosis inmediatamente después del implante, los pacientes deben estar estrechamente controlados en un centro perfectamente equipado y con personal entrenado. Deberá disponerse de un equipo de reanimación para su uso inmediato en caso de reacciones graves o con riesgo para la vida del paciente o de efectos adversos intolerables. La implantación de las bombas se llevará a cabo únicamente en centros experimentados para minimizar los riesgos en la fase perioperatoria.


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



86

Tratamiento de mantenimiento

El objetivo clínico es mantener el tono muscular normal en la medida de lo posible y reducir la frecuencia y gravedad de los espasmos sin inducir efectos adversos intolerables o ajustar la dosis al grado de tono muscular buscado para las funciones óptimas cuando se trata la espasticidad cerebral de los pacientes. Deberá utilizarse la dosis mínima con la que se consiga una respuesta adecuada. Muchos pacientes necesitan aumentos graduales de dosis para mantener una respuesta óptima durante la terapia crónica debido a la reducción en la respuesta al tratamiento o al progreso de la enfermedad. La conservación de algo de espasticidad es deseable para evitar una sensación de "parálisis" por parte del paciente. Asimismo, un nivel de tono muscular y espasmos ocasionales pueden ayudar a la función circulatoria y posiblemente prevenir la formación de trombosis venosa profunda.

Adultos


Para pacientes con espasticidad de origen espinal:


La dosis diaria puede aumentarse gradualmente en un 10-30% para mantener un control adecuado de los síntomas ajustando la velocidad de dosificación de la bomba y/o la concentración de Isedis intratecal en el reservorio. La dosis diaria puede también reducirse en un 10-20% si los pacientes experimentan efectos secundarios.

Para pacientes con espasticidad de origen cerebral:

La dosis diaria puede aumentarse gradualmente entre un 5 y un 20%, pero sin exceder el 20 % para mantener un adecuado control de los síntomas ajustando la velocidad de dosificación de la bomba y/o la concentración de Isedis intratecal en el reservorio. La dosis diaria puede también reducirse entre un 10 y un 20% si los pacientes experimentan efectos secundarios.

Cuando repentinamente se necesita aumentar de forma sustancial la dosis de Isedis, se


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42331810-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

87


debe pensar en problemas con el catéter (es decir, está doblado o descolocado) o un mal funcionamiento de la bomba. La dosis de mantenimiento para la infusión continua por vía intratecal de Isedis en pacientes con espasticidad de origen espinal oscila de 12 microgramos/día a 2.003 microgramos/día, pero la mayoría de pacientes se controlan adecuadamente con 300-800 microgramos/día. En pacientes con espasticidad de origen cerebral, la dosis de mantenimiento para la infusión continua por vía intratecal de Isedis oscila de 22 microgramos/día a 1.400 microgramos/día, con una dosis diaria media de 276 microgramos/día a los 12 meses y de 307 microgramos/día a los 24 meses. Durante el tratamiento a largo plazo, aproximadamente un 5% de los pacientes se hace refractario a los incrementos de dosis, bien porque desarrollen tolerancia o bien porque se produzca un fallo en la liberación del fármaco. Esta "tolerancia" puede ser tratada reduciendo de forma gradual la dosis de Isedis intratecal a lo largo de 2 a 4 semanas y cambiar a métodos alternativos de manejo de la espasticidad (p.ej. administración de sulfato de morfina sin conservantes por vía intratecal). Después de algunos días, la sensibilidad a Isedis intratecal puede recuperarse, pudiéndose reanudar el tratamiento con la dosis de infusión continua inicial. Se debe prestar especial precaución cuando se realiza el cambio de Isedis intratecal a morfina y viceversa. Debe evaluarse periódicamente la pauta posológica, el funcionamiento del sistema de liberación y monitorizar las posibles reacciones adversas o los signos de infección.


Interrupción del tratamiento

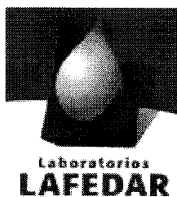
Excepto en el caso de sobredosis, el tratamiento con Isedis por vía intratecal deberá siempre interrumpirse reduciendo la dosis gradualmente. Isedis intratecal no debe interrumpirse bruscamente.

Especificaciones de administración

Las ampollas de Isedis de 10 mg/20ml y 10 mg/5ml se han desarrollado específicamente para su uso con bombas de infusión. La concentración a utilizar depende de la dosis diaria total necesaria y la velocidad de infusión de la bomba, por lo que deberá


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



82

consultarse las instrucciones específicas del fabricante de la bomba.

Régimen de administración

Isedis intratecal se administra generalmente como infusión continua inmediatamente después de la implantación de la bomba. Una vez el paciente está estabilizado en lo que se refiere a la dosis diaria y al estado funcional y siempre que la bomba lo permita, se puede iniciar un sistema de administración más complejo para optimizar el control de la espasticidad en distintos momentos del día. Por ejemplo, los pacientes que sufran un aumento de los espasmos por la noche pueden requerir un aumento del 20% en su tasa horaria de infusión. Los cambios en la velocidad de infusión deberán programarse para que se inicien dos horas antes que el inicio del efecto clínico deseado.

Poblaciones especiales


En los pacientes con circulación lenta del LCR debido, por ejemplo, a un bloqueo causado por una inflamación o un traumatismo, el retraso en la migración del baclofeno puede reducir su eficacia antiespástica y potenciar las reacciones adversas.

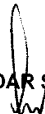
Insuficiencia renal

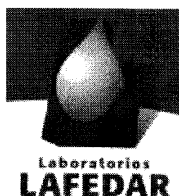
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal tratados con Isedis intratecal. Baclofeno debe administrarse con especial atención y precaución en pacientes con la función renal alterada, ya que se excreta principalmente por los riñones de forma inalterada. En los pacientes con insuficiencia renal, puede ser necesario reducir la dosis en función de la situación clínica y el nivel de disminución de la función renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática tratados con Isedis intratecal. No se recomienda ajustar la dosis ya que el hígado no desempeña un papel significativo en el metabolismo de baclofeno tras la administración intratecal de Isedis. Por ello no se espera que la insuficiencia hepática afecte a la exposición sistémica del


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lj. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4231816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



fármaco.

Población pediátrica

En niños a partir de 4 años de edad y menores de 18 años, la dosis inicial de mantenimiento por punción lumbar para tratamientos de larga duración debe ser de 35 a 200 microgramos/día, con una media de 100 microgramos al día. La dosis de mantenimiento debe ajustarse en función de la respuesta clínica individual y por lo tanto, la dosis diaria total tiende a incrementar durante la terapia. La experiencia con dosis mayores a 1.000 microgramos al día es limitada.


Hay datos clínicos muy limitados del uso de baclofeno intratecal en niños menores de 4 años.

Pacientes de edad avanzada

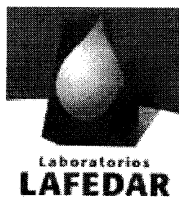
Dentro de los ensayos clínicos, se ha tratado a algunos pacientes mayores de 65 años con baclofeno sin que se observaran problemas específicos. Sin embargo, la experiencia con los comprimidos de baclofeno indica que en este grupo de pacientes pueden producirse reacciones adversas con mayor frecuencia. Por lo tanto, se debe mantener bajo cuidadosa vigilancia a los pacientes de mayor edad para descartar la aparición de reacciones adversas.

Forma de administración

La bomba implantable es un sistema de liberación de medicamentos con reservorios recargables, que se implanta en una cavidad subcutánea, generalmente en la pared abdominal. El reservorio está conectado a un catéter intratecal que pasa por debajo de la piel hasta el espacio subaracnoideo. Se pueden cualquier bomba que haya demostrado ser adecuada para la administración de Isedis por vía intratecal. La administración intratecal de Isedis a través de un sistema de liberación implantado, sólo se realizará por médicos con los conocimientos y experiencia necesarios. Las instrucciones específicas


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4231816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



90

para implantar, programar y/o rellenar la bomba vienen dadas por el fabricante de la bomba y deben cumplirse estrictamente.

ADVERTENCIAS

Supervisión médica

La bomba no se implantará hasta que la respuesta del paciente a la administración en bolo de ISEDIS y/o a la fase de determinación de dosis se haya evaluado adecuadamente. Debido a los riesgos asociados a la administración inicial y a la determinación de la dosis de ISEDIS (depresión del SNC, colapso cardiovascular y/o depresión respiratoria), estas fases se llevarán a cabo bajo supervisión médica y con un equipo adecuado, siguiendo las instrucciones descritas en Posología. El equipo de reanimación deberá estar disponible para su uso inmediato en el caso de que se detecten síntomas de sobredosis grave que amenacen la vida del enfermo. El personal sanitario deberá estar instruido adecuadamente en el tratamiento intratecal crónico.

Control del paciente

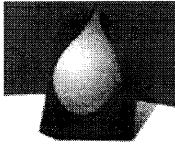
Tras la implantación quirúrgica de la bomba, especialmente durante las fases iniciales de uso y cada vez que se ajuste la velocidad de dosificación de la bomba y/o la concentración de baclofeno en el reservorio, debe controlarse rigurosamente al paciente hasta que sea evidente que su respuesta a la infusión es aceptable y razonablemente estable. Es indispensable que el paciente y el personal sanitario reciban la información adecuada sobre los riesgos de este tipo de tratamiento. Se debe instruir al personal sanitario sobre los signos y síntomas de sobredosis, procedimientos a seguir en el caso de que esto ocurra y sobre el cuidado de la bomba y del lugar de inserción de la misma.

Fase de prueba

Es necesario realizar un control cuidadoso de las funciones respiratoria y cardiovascular durante la administración de la dosis inicial de prueba, especialmente en pacientes con


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4238160-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

91

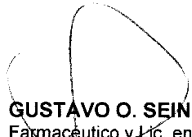
enfermedad cardiopulmonar y debilidad de la musculatura respiratoria así como en los pacientes tratados concomitantemente con medicamentos del tipo de las benzodiacepinas u opiáceos, y en pacientes con espasticidad debida a un traumatismo craneal, se recomienda no iniciar una terapia a largo plazo con ISEDIS por vía intratecal hasta que los síntomas de la espasticidad sean estables (es decir, como mínimo un año después de la lesión).

Población pediátrica

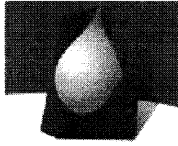
Los niños deben tener masa corporal suficiente para poder implantarles la bomba de infusión crónica. La prescripción de ISEDIS por vía intratecal en la población pediátrica sólo debe realizarse por médicos especialistas con el conocimiento y experiencia necesarios. Existen muy pocos datos clínicos sobre la seguridad y eficacia del uso de Baclofeno por vía intratecal en niños menores de 4 años.

Precauciones en poblaciones especiales

En pacientes con flujo anormal de líquido cefalorraquídeo la distribución del medicamento y la actividad antiespástica pueden ser inadecuadas. ISEDIS se deberá administrar con precaución a los pacientes que sufran trastornos psicóticos, esquizofrenia, estados de confusión o enfermedad de Parkinson, se les deberá mantener bajo estrecha vigilancia ya que se ha observado un empeoramiento de los síntomas con la administración oral de baclofeno. Debe prestarse especial atención a los pacientes epilépticos ya que se han comunicado ocasionalmente crisis convulsivas durante una sobredosis, al retirar el medicamento e incluso con la administración de ISEDIS a dosis terapéuticas. ISEDIS se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de disreflexia autonómica. La presencia de estímulos nociceptivos o interrupción brusca de ISEDIS puede ocasionar un episodio disrefléxico autonómico. ISEDIS se utilizará con precaución en pacientes con insuficiencia cerebrovascular o respiratoria, ya que puede empeorar cuando se les administra baclofeno. Es improbable que se produzca interacción de ISEDIS con enfermedades subyacentes no relacionadas con el SNC ya que la biodisponibilidad


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-425318-G-AMN-DGA#ANMAT
Ricardo O. Guimarey
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

92

sistémica del fármaco tras administración intratecal es sustancialmente menor que tras administración oral. Sin embargo, y teniendo en cuenta la experiencia de la administración oral de ISEDIS, se recomienda precaución cuando se administre ISEDIS por vía intratecal en las siguientes situaciones: antecedentes de úlcera péptica e hipertonia de esfínter preexistente y alteración de la función renal.


Insuficiencia renal


Se han notificado acontecimientos neurológicos graves en pacientes con insuficiencia renal tras la administración oral de Baclofeno. Es por ello que se debe tener mucho cuidado cuando se administra ISEDIS por vía intratecal en pacientes con insuficiencia renal.

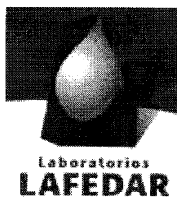
Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Algunos pacientes mayores de 65 años han recibido ISEDIS por vía intratecal durante los ensayos clínicos sin presentar problemas específicos. Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los efectos adversos de baclofeno oral en la fase de determinación de dosis y esto puede aplicarse también a ISEDIS de administración intratecal. Sin embargo, como las dosis se determinan individualmente es poco probable que se produzcan problemas cuando se tratan estos pacientes. **Interrupción del tratamiento (incluyendo efectos asociados con mal funcionamiento del catéter o de la bomba)**

La interrupción brusca de ISEDIS, independientemente de la causa, que se manifiesta por un aumento de espasticidad, prurito, parestesia e hipotensión, ha provocado secuelas que incluyen un estado hiperactivo con espasmos rápidos incontrolados, hipertermia y síntomas que coinciden con un Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), es decir, estado mental alterado, y rigidez muscular. En casos raros, se han producido convulsiones/status epilepticus, rabdomiólisis, coagulopatía, fallo multiorgánico y muerte. Todos los pacientes en tratamiento con ISEDIS intratecal presentan potencialmente este


GUSTAVO O. SEIM
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
Ricardo C. Gumarey
IF-2019-42331810-APN-DGA#ANMAT
Presidente




83

riesgo ante la retirada del tratamiento.

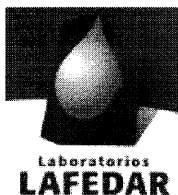
Algunas características clínicas asociadas a la retirada de ISEDIS intratecal pueden parecerse a disreflexia autonómica, infección (sepsis), hipertermia maligna, síndrome neuroléptico maligno u otras enfermedades asociadas a un estado hipermetabólico o rbdomiólisis generalizada. Se debe advertir a los pacientes y cuidadores de la importancia de acudir a las visitas estipuladas de relleno de la bomba y se les debe instruir en relación con los signos y síntomas de la retirada del baclofeno particularmente aquellos observados en las primeras fases del síndrome de retirada (p.ej. priapismo).

Debe prestarse especial atención a los pacientes con riesgo aparente, es decir, pacientes con lesiones medulares a nivel T6 o por encima, dificultad para la comunicación, antecedentes de síntomas por retirada de baclofeno oral o intratecal. En la mayoría de los casos, los síntomas de retirada aparecen algunas horas o algunos días después de interrumpir el tratamiento con ISEDIS intratecal. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento con ISEDIS intratecal son el mal funcionamiento del catéter (especialmente los casos de desconexión), bajo volumen en el reservorio de la bomba y mal funcionamiento del dispositivo. Se ha notificado un caso de muerte como síntoma de retirada, debido a un mal funcionamiento del dispositivo que produjo una mala liberación del medicamento. Se requiere especial atención en la programación y control del sistema de infusión, esquema de relleno y procedimientos y alarmas de la bomba para prevenir una retirada abrupta de ISEDIS intratecal. El tratamiento aconsejado para la interrupción de ISEDIS intratecal es la restauración de ISEDIS intratecal a la misma dosis o dosis aproximada que antes de la interrupción de que el tratamiento fuera interrumpido. Sin embargo, si la restauración de la administración intratecal se retrasa, el tratamiento con fármacos agonistas gabaérgicos tales como ISEDIS oral o enteral, o las benzodiazepinas orales, enterales o intravenosas, puede prevenir secuelas potencialmente fatales. No debe dependerse de ISEDIS oral o enteral únicamente para detener la progresión de la interrupción de baclofeno intratecal.

Masa inflamatoria en la punta del catéter implantado:


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO G. GUIMAREY
IF-2019-4231816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



84

Se han identificado casos de masa inflamatoria en el vértice del catéter implantado que pueden resultar en fallo neurológico grave. Los síntomas más frecuentes asociados a la masa inflamatoria son: 1) disminución de la respuesta terapéutica (empeoramiento de la espasticidad, retorno de la espasticidad cuando estaba bien controlada previamente, retirada de los síntomas, respuesta pobre ante dosis crecientes, o incrementos de dosis largos o frecuentes), 2) dolor, 3) disfunción/déficit neurológico. Los médicos deberán monitorizar detenidamente los pacientes en la terapia intrarraquídea ante cualquier signo o síntoma neurológico nuevo, especialmente si se toman medicamentos elaborados en farmacia o mezclas que contengan opioides. En pacientes con signos y síntomas neurológicos nuevos que sugieran una masa inflamatoria, valore una consulta neurológica ya que muchos de los síntomas de la masa inflamatoria no se parecen a los síntomas experimentados por pacientes con espasticidad severa debido a su enfermedad. En algunos casos, la elaboración de un procedimiento de formación de imágenes podría ser apropiado para confirmar o descartar el diagnóstico de una masa inflamatoria. Deben seguirse estrictamente las instrucciones del fabricante de la bomba en lo que se refiere a la implantación, programación y/o rellenado de la bomba

Escoliosis


En pacientes tratados con ISEDIS intratecal se ha notificado aparición de escoliosis o empeoramiento de escoliosis preexistente. Se deben controlar los signos de escoliosis durante el tratamiento con ISEDIS intratecal.

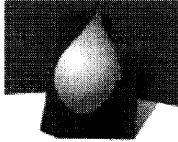
Advertencias sobre excipientes

Sodio

ISEDIS 0,05 mg/ml solución inyectable intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 2 ml (correspondiente a 100 microgramos de baclofeno), por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". ISEDIS 10 mg/20ml solución para perfusión intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 4 ml (correspondiente a 2 microgramos de baclofeno), por lo que se considera


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42331810-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

RS

esencialmente "exento de sodio". ISEDIS 10 mg/5ml solución para perfusión intratecal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis máxima de 1 ml (correspondiente a 2 microgramos de baclofeno), por lo que se considera esencialmente "exento de sodio"

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La experiencia del uso de ISEDIS por vía intratecal en combinación con otros medicamentos sistémicos es insuficiente para poder predecir interacciones específicas entre fármacos, aunque se puede prever que la baja exposición sistémica observada de baclofeno tras la administración intratecal podría reducir el potencial de las interacciones farmacocinéticas.

Interacciones anticipadas con un uso concomitante no recomendado

Levodopa/inhibidores de la DDC

El uso concomitante de ISEDIS oral y levodopa/inhibidores de la DDC deriva en un aumento del riesgo de efectos adversos como alucinaciones visuales, estado de confusión, cefalea y náuseas. También se ha constatado el empeoramiento de los síntomas de parkinsonismo. Es por ello que debe extremarse la precaución cuando se administra ISEDIS intratecal a pacientes que están en tratamiento con levodopa/inhibidores de la DDC.


Interacciones observadas a tener en cuenta


Anestésicos

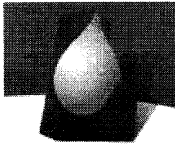
La administración concomitante de baclofeno intratecal con anestésicos generales (p. ej. fentanilo, propofol) puede aumentar el riesgo de alteraciones cardíacas y convulsiones. Es por ello que debe extremarse la precaución cuando se administran anestésicos a pacientes que están en tratamiento con ISEDIS intratecal.

Interacciones anticipadas a tener en cuenta

Morfina


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. SUMAREY
IF-2019-423-1816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

96

El uso combinado de morfina y ISEDIS por vía intratecal provocó hipotensión en un paciente. No puede excluirse la posibilidad de que esta combinación cause disnea u otros síntomas relacionados con el SNC. No se ha estudiado la administración de otros agentes por vía intratecal junto con ISEDIS y se desconoce su seguridad.

Alcohol y otras sustancias que afectan al SNC

Los efectos depresores del SNC que ejercen el alcohol y otras sustancias que afectan al SNC (p.ej.: analgésicos, neurolépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos) pueden ser aditivos a los que ejerce ISEDIS intratecal. (ver también sección 4.7). También está aumentado el riesgo de depresión respiratoria.

Antidepresivos tricíclicos

El tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos y baclofeno oral puede potenciar el efecto de ISEDIS provocando una pronunciada hipotonía muscular. Debe tenerse precaución cuando se administre ISEDIS por vía intratecal combinado con antidepresivos tricíclicos.

Antihipertensivos

Dado que es probable que el tratamiento concomitante de baclofeno oral y medicamentos antihipertensivos produzca una reducción adicional de la tensión arterial se debe monitorizar la tensión arterial y ajustar la dosis del tratamiento antihipertensivo.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Baclofeno atraviesa la barrera placentaria. Tras la administración intratecal de ISEDIS, se pueden detectar pequeñas cantidades de baclofeno en el plasma materno (ver secciones 5.1 y 5.2). No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de baclofeno en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con baclofeno intratecal en animales. Sin embargo, la administración oral de baclofeno causa


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-4259866-ANMAT
RICARDO G. GUIMBER
Presidente



87

efectos adversos sobre la reproducción en diferentes especies animales (ver sección 5.3). Por lo tanto, ISEDIS no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto. Se desconoce si este medicamento causa reacción retardada (convulsiones generalizadas) en los niños de madres tratadas con baclofeno intratecal. En ausencia de datos sobre la exposición intrauterina y teniendo en cuenta que se ha comunicado un caso de convulsión en un niño de madre tratada con baclofeno oral, este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que el beneficio esperado supere el riesgo 12 de 20 potencial para el feto.

Lactancia


Tras la administración intratecal de ISEDIS, se pueden detectar pequeñas cantidades de baclofeno en el plasma materno (ver secciones 5.1 y 5.2). Aunque no se esperan efectos adversos en los recién nacidos/niños de madres tratadas con este medicamento, ISEDIS no debe utilizarse durante la lactancia a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el lactante. Baclofeno vía oral inhibe la liberación de prolactina en animales. Aunque en humanos no se han realizado estudios de este tipo, se debe tener en cuenta la posibilidad de la disminución de producción de leche con el uso crónico.


Fertilidad

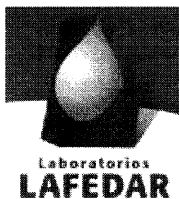
No se dispone de datos sobre el efecto de baclofeno en la fertilidad. Los estudios realizados en animales no permiten descartar posibles efectos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En algunos pacientes tratados con ISEDIS intratecal se han comunicado efectos depresores sobre el sistema nervioso central, tales como somnolencia y sedación. También se han notificado episodios de ataxia, alucinaciones, diplopía y síntomas de retirada. Se aconseja precaución en la utilización de vehículos o maquinaria peligrosa y en el desempeño de otras actividades que requieran un estado especial de alerta. ISEDIS


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42331816-APN-DGA#ANMAT
Ricardo C. Guimarey
Presidente



88

puede producir somnolencia, estar asociado a reacciones adversas como mareos, sedación, y alteraciones de la visión en algunos pacientes. Se aconseja precaución en la utilización de vehículos o maquinaria peligrosa y en el desempeño de otras actividades que requieran un estado especial de alerta. La influencia de ISEDIS intratecal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada.

REACCIONES ADVERSAS

Algunas de las reacciones adversas que se describen a continuación se han comunicado en pacientes con espasticidad de origen espinal pero podrían también aparecer en pacientes con espasticidad de origen cerebral. A continuación se describen las reacciones adversas más frecuentes en ambos tipos de poblaciones.

Reacciones adversas en ensayos clínicos

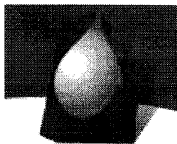
En la tabla 1 se describen las reacciones adversas de los ensayos clínicos agrupadas de acuerdo con la clasificación órgano-sistema de MedDRA. Dentro de cada órgano o sistema, las reacciones adversas están agrupadas por frecuencias, detallando primero las más frecuentes. Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencias se definen utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/1.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo informes asilados.

Tabla 1

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, ansiedad, agitación.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.



LAFEDAR S.A.
RICARDO GUIMAREY
IF-2019-4253846-ANMAT
Presidente

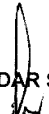


Laboratorios
LAFEDAR

99

Poco frecuentes	Ideas de suicidio, intentos de suicidio, alucinaciones, paranoia, euforia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Convulsiones, estado de confusión, sedación, vértigo, cefaleas, parestesias, disartria, letargia, insomnio, desorientación.
Poco frecuentes	Ataxia, alteración de la memoria, nistagmo Las convulsiones y las cefaleas son más frecuentes en paciente con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad de origen espinal.
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos de la acomodación, visión borrosa, diplopía.
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Bradicardia
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Hipotensión
Poco frecuentes	Hipertensión, trombosis venosa profunda, rubor cutáneo, palidez.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Depresión respiratoria, neumonía, disnea.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca, diarrea, disminución del apetito, aumento de la salivación.
Poco frecuentes	íleo, disfagia, hipogeusia. Las náuseas y los vómitos ocurren con más frecuencia en pacientes con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad espinal.


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4231816-APN-DGA#ANMAT
Presidente




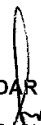
Laboratorios
LAFEDAR

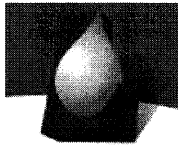
100

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Urticaria, prurito, edema facial y/o periférico
Poco frecuentes	Alopecia, hiperhidrosis
Muy frecuentes	Hipotonía
Frecuentes	Hipertonía
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Incontinencia urinaria, retención urinaria. La retención urinaria es más frecuente en pacientes con espasticidad de origen cerebral que en pacientes con espasticidad de origen espinal.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Astenia, pirexia, dolor, escalofríos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Hipotermia
Raras	Síntomas de retirada con riesgo para la vida debido a fallo en la liberación del fármaco (ver advertencias y precauciones especiales de empleo- interrupción.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de literatura (frecuencia no conocida). Las siguientes reacciones adversas proceden de la experiencia poscomercialización con ISEDIS a través de notificaciones espontáneas y de la revisión de la literatura. No ha sido posible estimar consistentemente su frecuencia ya que estas reacciones han sido notificadas voluntariamente de una población de tamaño desconocido y es por ello que se ha definido la frecuencia de estas reacciones adversas como no conocida. Las reacciones adversas se detallan a continuación de acuerdo con la


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-4259896-AN-DGA#ANMAT
Ricardo C. Guimarey
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

JOA

clasificación órgano-sistema de MedDRA. Dentro de cada órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema nervioso: disforia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: bradipnea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: escoliosis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil

Reacciones adversas asociadas al sistema de liberación


Se han detectado efectos adversos asociados con el sistema de liberación (masa inflamatoria en la punta del catéter, descolocación del catéter con posibles complicaciones, infección de la cavidad, meningitis, sobredosis debida a mala manipulación del aparato), de los que en algunos casos no se puede excluir una relación causal con baclofeno. Se ha notificado un caso de muerte como síntoma de retirada tras un mal funcionamiento del dispositivo que produjo una mala liberación del medicamento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

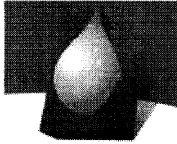
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

Debe prestarse especial atención a la presencia de signos y síntomas de sobredosis en todo momento del tratamiento, especialmente durante la fase de prueba y de determinación de dosis, y al reiniciar el tratamiento con ISEDIS después de un período de interrupción. Los signos de sobredosis pueden aparecer de manera súbita o insidiosa.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-423-18-10-APN-DGA#ANMAT
Ricardo Quintarelli
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

102

Síntomas de sobredosis: hipotonía muscular excesiva, sopor, aturdimiento, vértigo, somnolencia, convulsiones, pérdida de consciencia, hipotermia, salivación excesiva, náuseas y vómitos. En las sobredosis graves se puede producir depresión respiratoria, apnea y coma. Estos casos se pueden producir p.ej. por liberación inadvertida del contenido del catéter durante el control de permeabilidad o de la posición del mismo. Otras posibles causas de sobredosis son los errores en la programación de la bomba, los aumentos de dosis demasiado rápidos y el tratamiento concomitante con ISEDIS por vía oral. Deberá comprobarse también si se ha producido un mal funcionamiento de la bomba. Tratamiento: No existe antídoto específico para tratar una sobredosis de ISEDIS por vía intratecal, pero, en general, se realizarán los siguientes pasos:

1. Se retirará la solución de ISEDIS que quede en la bomba lo antes posible.
2. Se intubará al paciente con depresión respiratoria, si es preciso, hasta que el fármaco se haya eliminado. Si la punción lumbar no está contraindicada, se deberá considerar la posibilidad de extraer en el estadio inicial de la intoxicación, 30-40 ml de líquido cefalorraquídeo para reducir la concentración de baclofeno en el mismo. Se controlarán las funciones cardiovasculares. En caso de que se produzcan convulsiones, se administrará con precaución diazepam por vía intravenosa.


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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777

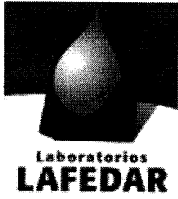
Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

ISEDIS Intratecal está diseñado para la inyección e infusión continua intratecal tal como indican las especificaciones de administración del sistema de infusión.

Cada ampolla está prevista para un solo uso. Descartar cualquier porción no utilizada. No congelar. No esterilizar con calor.


GUSTAVO O. SEJN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4231810-PAJN-DGA#ANMAT
Presidente



104

DESARROLLO SOCIAL. CERTIFICADO N°: 56.421


Fecha de la última revisión:/...../.....

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disposición N°:.....

Elaborado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr  4880 – Parque Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42351810-APN-DGA#ANMAT
Ricardo G. Guimarey
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

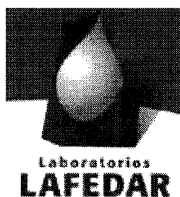
Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Prospecto producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 28 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:58:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:58:14 -03:00



105

9.2 PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

ISEDIS

BACLOFENO

Solución inyectable y para perfusión

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina


**POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE
EMPLEAR EL MEDICAMENTO.**

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

**SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE
PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.**

NO USE ESTE MEDICAMENTO SI NO SE LO RECETO UN MEDICO.

**TENGA EN CUENTA QUE, SI LO USA EN FORMA INADECUADA, ES
POSIBLE QUE LE CAUSE EFECTOS NEGATIVOS O QUE DEJE DE SER
EFICAZ.**


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42351816-A1-N-15-DGA#ANMAT
Ricardo C. Guimarey
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

106

¿QUE CONTIENE ISEDIS?

*Cada ampolla de 1 ml contiene como ingrediente activo: Baclofeno 0,05 mg.
Ingredientes inactivos: Cloruro de sodio; Agua para inyectables.*

*Cada frasco ampolla de 20 ml contiene como ingrediente activo: Baclofeno
10,0 mg. Ingredientes inactivos: Cloruro de sodio; Agua para inyectables.*


*Cada frasco ampolla de 5 ml contiene como ingrediente activo: Baclofeno 10,0
mg. Ingredientes inactivos: Cloruro de sodio; Agua para inyectables.*


¿QUÉ ES Y PARA QUE SE USA ISEDIS?

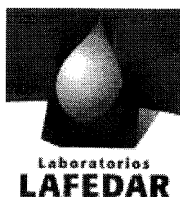
ISEDIS por vía intratecal se utiliza en adultos y niños a partir de 4 años para reducir y aliviar la excesiva rigidez muscular (espasmos) producida en algunas enfermedades como la parálisis cerebral, la esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, enfermedades de la médula espinal y ciertas alteraciones del sistema nervioso. Debido a la relajación muscular y al consiguiente alivio del dolor, ISEDIS favorece la movilidad, ayuda a desenvolverse por uno mismo en las actividades diarias y facilita la fisioterapia.

Se emplea en personas que no han respondido a medicamentos orales incluido baclofeno o que han desarrollado efectos secundarios inaceptables cuando han tomado baclofeno por vía oral.

Las ampollas contienen una solución que se inyecta o perfunde en su espalda (alrededor de su columna espinal) mediante una bomba especial implantada


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO S. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



107

bajo la piel de su abdomen. Hay una administración constante del medicamento en su médula espinal a través de un tubo fino.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR ISEDIS?


- Si usted es alérgico a cualquiera de los componentes de este producto.
- Niños menores de 4 años.


¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

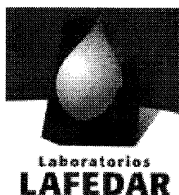
Solicite ayuda médica urgente si observa que el dispositivo implantado no funciona y observa algún síntoma de retirada (ver "Si interrumpe el tratamiento con ISEDIS por vía intratecal").

Consulte a su médico antes de que se le empiece a administrar ISEDIS por vía intratecal si tiene:

- cualquier infección,
- una circulación reducida del líquido que contienen el cerebro y la médula espinal como consecuencia de una obstrucción a su paso causada, por ejemplo, por una inflamación o una lesión,
- un flujo de sangre inadecuado en el cerebro (insuficiencia cerebrovascular),
- estados confusionales agudos o crónicos,
- un trastorno psicótico o esquizofrenia (enfermedad mental),
- si tiene la enfermedad de Parkinson,
- si sufre epilepsia (convulsiones),


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

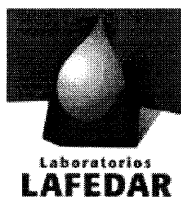

LAFEDAR S.A.
RICARDO G. GUIMAREY
IF-2019-42351816-A11-DGA#ANMAT
Presidente



- si alguna vez ha tenido problemas de corazón,
- si tiene dolor agudo de estómago (úlceras) o intestino, problemas para respirar, enfermedad de hígado o trastornos de la circulación cerebral,
- si tiene enfermedad de riñón. Su médico decidirá si ISEDIS es el tratamiento apropiado para usted,
- antes de administrarse ISEDIS, informe a su médico si está tomando medicamentos para la artritis o para el dolor (ver sección: Uso de ISEDIS con otros medicamentos),
- si tiene dificultad para orinar,
- si es diabético,
- si ha experimentado aumento repentino de la presión arterial, ansiedad, sudoración excesiva, escalofríos, dolores de cabeza punzantes, y ritmo cardíaco anormalmente lento debido a una sobreestimulación de su sistema nervioso causada por tener la vejiga o el intestino lleno, irritación de la piel y dolor,
- si ha sufrido una lesión craneal: en los pacientes con espasticidad debida a una lesión craneal, se recomienda no iniciar una terapia a largo plazo con ISEDIS por vía intratecal hasta que los síntomas de la espasticidad sean estables (es decir, como mínimo un año después de la lesión),
- es esencial mantener bajo vigilancia la función cardiorrespiratoria durante la fase de prueba inicial, especialmente si padece problemas respiratorios o cardiacos,
- antes de someterse a alguna intervención quirúrgica (inclusive en el dentista) o a algún tratamiento de urgencia, informe al médico de que se le está administrando ISEDIS por vía intratecal.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-A1-N-DGA#ANMAT
Presidente



Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, avise a su médico antes de que se le empiece a administrar ISEDIS por vía intratecal.

Tras la implantación de la bomba se le controlará de cerca en un entorno equipado y con personal formado durante la fase de prueba y de elección de la dosis. Se le harán evaluaciones de efectos adversos o sospechas de infecciones de manera regular de acuerdo a sus necesidades. El funcionamiento del sistema se evaluará periódicamente. Es importante comprobar que no haya problemas con la bomba.

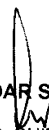
Consulte a su médico inmediatamente si usted padece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con ISEDIS intratecal: si tiene dolor en su espalda, hombros, cuello y nalgas durante el tratamiento (un tipo de deformación de la columna denominada escoliosis).

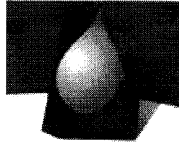
Niños y adolescentes

La formulación intratecal de baclofeno está indicada en niños de 4 años o más. No se recomienda el uso de ISEDIS por vía intratecal en niños menores de 4 años. Los niños deben tener masa corporal suficiente para poder implantarles la bomba de infusión crónica. La administración de ISEDIS por vía intratecal en la población pediátrica debe realizarse solamente por médicos especialistas.

Pacientes de edad avanzada


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

110


Durante los ensayos clínicos, se ha tratado a algunos pacientes mayores de 65 años con baclofeno intratecal sin que se observaran problemas específicos. Sin embargo, la experiencia con los comprimidos de baclofeno indica que este grupo de pacientes puede presentar una mayor tendencia a sufrir efectos adversos. Por lo tanto, se debe mantener bajo cuidadosa vigilancia a los pacientes de edad avanzada para descartar la aparición de efectos adversos.

Uso de ISEDIS con otros medicamentos

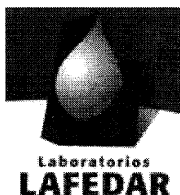
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

El tratamiento simultáneo de ISEDIS por vía intratecal requiere especial atención en los siguientes casos:

- otros medicamentos para tratar los espasmos musculares si es posible, su médico suspenderá lentamente los demás medicamentos para el tratamiento de los espasmos musculares
- medicamentos para tratar la depresión,
- medicamentos para tratar la hipertensión arterial,
- levodopa, carbidopa: medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson,
- analgésicos potentes, como la morfina,
- medicamentos que enlentecen la función del sistema nervioso central, como los utilizados para la inducción del sueño,
- otros medicamentos administrados en la columna vertebral,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic/en
C.S. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



- no se recomienda la administración de otros medicamentos en la columna vertebral durante el tratamiento con ISEDIS solución para perfusión.

El uso concomitante de anestésicos generales puede aumentar el riesgo de alteraciones cardíacas y convulsiones

Su médico puede decidir cambiar la dosis o a veces interrumpir alguno de los medicamentos o tomar otras precauciones si lo considera necesario.

Uso de ISEDIS con alimentos, bebidas y alcohol

Evite beber alcohol durante el tratamiento con ISEDIS, ya que esto puede llevar a una intensificación no deseable o a un cambio impredecible de los efectos del medicamento.

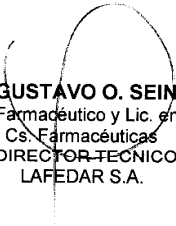
Embarazo, lactancia y fertilidad


Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

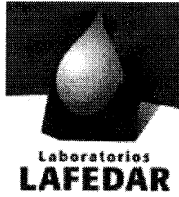
Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de baclofeno en mujeres embarazadas. Su médico valorará el posible riesgo de usar ISEDIS por vía intratecal durante el embarazo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de ISEDIS por vía intratecal durante el embarazo.

Lactancia


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO G. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



112

ISEDIS por vía intratecal pasa en muy poca cantidad a la leche materna.

No se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a baclofeno en madres en período de lactancia es insignificante. Puede dar el pecho a su hijo, si su médico se lo permite y siempre vigilando al niño ante la posible aparición de efectos adversos. Baclofeno puede disminuir la producción de leche materna si se utiliza de manera prolongada.

Fertilidad


Estudios en animales han mostrado que baclofeno intratecal es improbable que produzca efectos adversos sobre la fertilidad.


Conducción y uso de máquinas

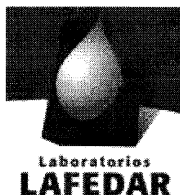
ISEDIS por vía intratecal puede producir somnolencia, mareos, problemas de visión o torpeza o inestabilidad en algunas personas. Si esto le ocurre, no conduzca ni utilice herramientas ni maquinaria peligrosa.

ISEDIS contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por ampolla o frasco ampolla, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



113

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

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

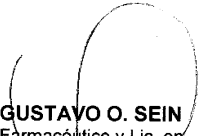
Los efectos adversos ocurren más frecuentemente al inicio del tratamiento durante su estancia en el hospital, pero también podrían ocurrir después. Muchos de estos efectos adversos están asociados a la situación médica por la que está siendo tratado.

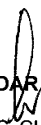
Si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, debería consultar con su médico:

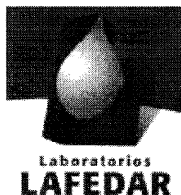
Algunos efectos adversos pueden ser graves

Si sufre alguno de los efectos adversos que indicamos a continuación, informe a su médico inmediatamente:

- mal funcionamiento del dispositivo implantado o del sistema de infusión que puede producir síntomas de retirada incluyendo la muerte (ver "Si interrumpe el tratamiento con ISEDIS por vía intratecal")
- ideas suicidas o intentos de suicidio,
- confusión, desorientación,
- sentimiento de alegría extrema (euforia),
- alteraciones del humor o alteraciones mentales (paranoia),
- sentimiento de tristeza,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42371816-CAPN-DGA#ANMAT
Presidente



114


- disfunción en la coordinación muscular (ataxia),
- alucinaciones (ver u oír cosas que no son reales),
- visión borrosa, alteraciones visuales,
- falta de aire o respiración anormalmente lenta o problemas al respirar,
- neumonía,
- fiebre,
- sedación y letargia (adormecimiento excesivo),
- presión sanguínea baja (hipotensión),
- presión sanguínea alta (hipertensión),
- convulsiones,
- tono muscular demasiado bajo o demasiado alto.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, avise a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- somnolencia,
- tono muscular demasiado bajo.

Si experimenta alguno de los efectos mencionados de manera grave, informe a su médico.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42321810-APN-DGA#ANMAT
Presidente





Laboratorios
LAFEDAR

113

Algunos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- sentimiento de tristeza,
- sensación de ansiedad,
- sedación o agotamiento (cansancio),
- mareos o vértigo,
- dolor de cabeza,
- hormigueo de manos y pies,
- insomnio,
- visión borrosa, alteraciones de la visión, visión doble,
- presión sanguínea baja,
- neumonía,
- respiración agitada o muy lenta o problemas al respirar,
- debilidad, sedación, fatiga,
- dolor,
- demasiado tono muscular,
- boca seca,
- erupción cutánea o picor,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42361816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR


M6


- hinchazón de tobillos, pies, parte inferior de las piernas, hinchazón de la cara,
- nerviosismo inusual o inquietud,
- trastorno del habla,
- confusión, desorientación,
- náuseas y/o vómitos,
- estreñimiento,
- diarrea,
- disminución del apetito,
- salivación excesiva,
- fiebre/escalofríos,
- problemas urinarios,
- trastornos sexuales,

Si experimenta alguno de los efectos mencionados anteriormente de manera grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- ideas de suicidio, intentos de suicidio,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351810-A11N-DGA#ANMAT
Presidente



Laboratorios
LAFEDAR

117

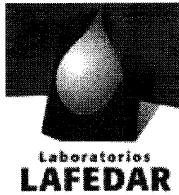
- alucinaciones (ver u oír cosas que no existen),
- cambios de humor o mentales (paranoia),
- sensación de felicidad extrema (euforia),
- fallo de la coordinación muscular (ataxia),
- disminución anormal de la temperatura corporal,
- trastornos de la memoria,
- movimientos de los ojos continuos e incontrolables,
- latido de corazón inusualmente lento,
- disminución del sentido del gusto,
- dificultad para tragar,
- dolor abdominal,
- pérdida de cabello,
- aumento de la sudoración.

Algunos efectos no tienen frecuencia conocida:

- agitación (inquietud)
- ritmo respiratorio anormalmente lento (bradipnea)


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4235-PS16-APN-DGA#ANMAT
Presidente



AA6

- aumento en la curvatura de la columna (escoliosis)
- incapacidad para lograr o mantener una erección (disfunción eréctil)

Algunos efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes):

- agitación,
- ritmo respiratorio anormalmente lento,

Algunos de estos efectos adversos pueden estar relacionados con el sistema de liberación de la bomba.

Para una descripción de los síntomas de retirada, ver **“Si interrumpe el tratamiento con ISEDIS”**.

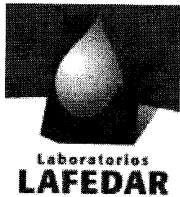
Para una descripción de los síntomas de retirada, ver **“Si interrumpe el tratamiento con ISEDIS”**.

Para una descripción de los síntomas de sobredosis, ver **“Si se le administra más ISEDIS por vía intratecal del que debe”**.

Comunicación de efectos adversos:


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-423516-APN-DGA#ANMAT
RIGARDO C. GUIMAREY
Presidente



Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

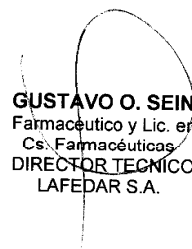
¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?


Sólo un médico especialmente calificado puede administrar ISEDIS por vía intratecal. ISEDIS por vía intratecal se administra sólo en el hospital a través de una bomba colocada bajo la piel del abdomen. Solo se puede administrar en el canal vertebral (vía intratecal). No debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular, epidural o subcutánea.

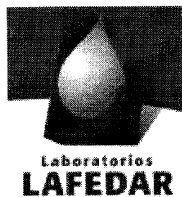
ISEDIS está diseñado para administrarlo de forma crónica por perfusión intratecal a través de una bomba de liberación continua situada en el abdomen. Mediante una fase de prueba previa se habrá determinado la dosis de ISEDIS adecuada para esta fase crónica. Para la fase de prueba previa se utiliza la presentación de ISEDIS 0,05 mg/ml, que se administra en un bolo único mediante un catéter espinal o punción lumbar por vía intratecal. La determinación de una dosis adecuada para usted puede llevar varios días, bajo la supervisión de un médico.

Si sus espasmos musculares mejoran con la dosis de prueba, se le implantará una bomba bajo la piel del abdomen, que permitirá la liberación continua de pequeñas cantidades del medicamento con el fin de controlar sus síntomas.

Una vez implantada la bomba, se deberá controlar el rellenado de reservorio para prevenir el vaciado del mismo. El rellenado deberá hacerse siempre en condiciones asépticas para evitar una posible contaminación microbiana.


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4235186-APN-DGA#ANMAT
Presidente



Es muy importante que su médico controle el funcionamiento de la bomba en visitas regulares. Es imprescindible que mantenga las visitas para el rellenado de la bomba, ya que si no podrían reaparecer los espasmos por no estar recibiendo una dosis suficiente de ISEDIS.

Como resultado la espasticidad muscular podría no mejorar e incluso empeorar.

La duración del tratamiento la decidirá el médico. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes observan una disminución de la eficacia de baclofeno. Su médico puede recomendar descansos ocasionales del tratamiento para contrarrestar este fenómeno.

Si la espasticidad muscular no mejora o si empieza a tener espasmos otra vez, bien poco a poco o de repente, contacte con su médico inmediatamente.


Si se le administra más ISEDIS por vía intratecal del que debe

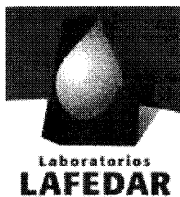
Usted podría experimentar una sobredosis. Es muy importante que usted y sus cuidadores, sean capaces de reconocer los síntomas de una sobredosis. Éstos podrían aparecer de repente, o lentamente porque la bomba no funcione correctamente.

Los principales síntomas de sobredosis son:

- debilidad muscular excesiva (tono muscular demasiado bajo),
- somnolencia,
- mareos o vértigo,
- salivación excesiva,


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic./en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



121

- náuseas o vómitos,
- dificultad para respirar,
- convulsiones,
- pérdida de consciencia,
- descenso anormal de la temperatura corporal.

Si experimenta alguno de estos síntomas, avise a su médico inmediatamente.

Si interrumpe el tratamiento con ISEDIS por vía intratecal

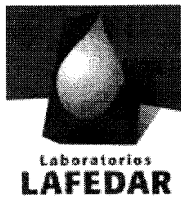
Si tiene que abandonar el tratamiento con este medicamento por alguna razón, su médico le reducirá la dosis gradualmente para evitar la aparición de efectos secundarios.

La interrupción o reducción de la dosis brusca de ISEDIS intratecal puede causar síntomas de retirada que en algunos casos han sido mortales. Es muy importante que usted y sus cuidadores sean capaces de reconocer los síntomas de retirada de ISEDIS intratecal. Estos pueden aparecer de repente, o lentamente debido a que, por ejemplo, la bomba no funciona correctamente por problemas de batería, problemas del catéter, mal funcionamiento de la alarma o mal funcionamiento del dispositivo. Por este motivo:

- Acuda a las citas programadas regularmente con su médico para el rellenado de la bomba.
- No deje de tomar ISEDIS de manera repentina.


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente
IF-2019-4235816-A-DN-DGA#ANMAT



Los síntomas de retirada son:

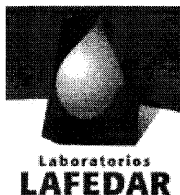
- espasmos musculares incontrolados y graves (tono muscular demasiado elevado),
- dificultad al realizar movimientos musculares,
- aumento del ritmo del corazón o del pulso,
- presión arterial baja,
- entumecimiento u hormigueo en sus manos o pies,
- ansiedad,
- fiebre alta,
- condiciones mentales alteradas como agitación, confusión, alucinaciones, comportamiento y pensamiento anormales o convulsiones.
- erección persistente y dolorosa del pene (priapismo)
- infección (sepsis)

Si experimenta alguno de los síntomas anteriores, acuda al médico inmediatamente. Estos síntomas pueden ir seguidos de efectos secundarios más graves (incluyendo muerte) si no recibe tratamiento inmediatamente.

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


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic/en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
IF-2019-4235-816-APN-DGA#ANMAT
Presidente



123

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comuníquese con un Centro de Toxicología, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.

UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ":
4962-6666/2247. 0800-444869441.

CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?


Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica):
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO

FORMA DE CONSERVACIÓN


GUSTAVO O. SEÍN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Ricardo C. Guimarey
Presidente



124

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar entre 15°C y 30°C. No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACION:

ISEDIS 0,05 mg/ml solución inyectable. Envase con 5 ampollas.

ISEDIS 10mg/20ml solución para perfusión. Envase con 1 frasco ampolla.

ISEDIS 10mg/5ml solución para perfusión. Envase con 1 frasco ampolla.


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Certificado N°: 56.421.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

Fecha de última revisión:/...../.....


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.


LAFEDAR S.A.
IF-2019-42351816-APN-DGA#ANMAT
Ricardo O. Guzmán
Presidente



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-41632155- -APN-DGA#ANMAT Información para el paciente producto ISEDIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:58 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.05 09:57:59 -03:00