



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-93697838-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-93697838-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada LISUNIX / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / FAMPRIDINA 10 mg; aprobada por Certificado N° 59.628.

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

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

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LISUNIX / FAMPRIDINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA / FAMPRIDINA 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-105505229-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.628, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2023-93697838-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.02 19:50:57 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.02 19:50:59 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

LISUNIX

FAMPRIDINA 10 mg

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FÓRMULAS

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada de Lisunix contiene: Fampridina 10,00 mg; Excipientes: Celulosa microcristalina 12,50 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa K100 177,00 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E5 44,25 mg; Dióxido de silicio coloidal 3,75 mg; Estearato de magnesio 2,50 mg; Polietilenglicol 6000 1,12 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 2,40 mg; Talco 2,00 mg; Dióxido de titanio 2,08 mg; Povidona K30 0,40 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante de los canales de potasio, actúa sobre el sistema nervioso central.

Código ATC: N07XX07.

INDICACIONES

LISUNIX (fampridina) está indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con Esclerosis Múltiple con discapacidad para caminar (EDSS 4-7: de Siglas en Inglés - Escala Expandida del Estado de Discapacidad).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

LISUNIX (fampridina) es un bloqueante de los canales de potasio. Al bloquear los canales de potasio, LISUNIX (fampridina) reduce la pérdida de corriente iónica a través de estos canales, prolongando, así, la repolarización y mejorando la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Fampridina tiene un índice terapéutico estrecho. La biodisponibilidad

absoluta de los comprimidos de liberación prolongada de fampridina no se ha evaluado, pero la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) es del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada tienen un retraso en la absorción de fampridina manifestado por un aumento más lento a una concentración máxima más baja, sin ningún efecto en el grado de absorción.

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

Distribución

Fampridina es un medicamento liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Fampridina no se adhiere fuertemente a las proteínas plasmáticas (la fracción de unión oscila entre el 3 - 7% en el plasma humano). Fampridina tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,6 l/kg.

Fampridina no es un sustrato de la glicoproteína P.

Metabolismo

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

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

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

El tratamiento con fampridina de los hepatocitos humanos cultivados tuvo muy poco o nulo efecto en la inducción de las actividades enzimáticas de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5.

Eliminación

La principal vía de eliminación de fampridina es la excreción renal, con aproximadamente el 90% de la dosis recuperada en la orina como medicamento sin alterar en 24 horas. El clearance renal (CLR 370 ml/min) es sustancialmente mayor que la filtración glomerular debido a la combinación de la filtración glomerular y la excreción

activa por el transportador OCT2 renal. La excreción fecal representa menos del 1% de la dosis administrada.

Fampridina se caracteriza por una farmacocinética lineal (proporcional a la dosis) con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y, en menor medida, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis. No hay indicios de acumulación clínicamente relevante de fampridina administrada a la dosis recomendada en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, la acumulación se produce en relación con el grado de insuficiencia.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

En los estudios clínicos no se incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes. Fampridina se excreta principalmente sin alterar por los riñones, y sabiéndose que el clearance de creatinina disminuye con la edad, se debe considerar el monitoreo de la función renal en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

Fampridina se elimina principalmente por los riñones como medicamento sin alterar y por lo tanto se debe monitorear la función renal en pacientes que puedan tener la función renal afectada. Puede esperarse que los pacientes con insuficiencia renal leve tengan aproximadamente de 1,7 a 1,9 veces las concentraciones de fampridina alcanzadas por los pacientes con una función renal normal. fampridina no se debe administrar a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se estudió la fampridina en estudios de toxicidad con dosis orales repetidas en varias especies animales.

Las respuestas adversas a la fampridina administrada por vía oral aparecieron pronto, produciéndose en la mayoría de los casos en las primeras 2 horas después de la dosis. Los signos clínicos evidentes después de dosis únicas altas o de dosis menores repetidas fueron similares en todas las especies e incluyeron temblores, convulsiones, ataxia, disnea, midriasis, postración, vocalización anormal, taquipnea y exceso de salivación. Asimismo, se observaron anomalías en la marcha e hiperexcitabilidad. Estos signos clínicos no fueron inesperados y representan una desmesurada farmacología de la fampridina. Además, se observaron casos individuales mortales, de obstrucciones en las vías urinarias en ratas. La relevancia clínica de estos hallazgos permanece sin

dilucidar, pero no puede descartarse una relación causal con el tratamiento con fampridina.

En los estudios de toxicidad sobre la reproducción en ratas y conejos, se observó una disminución en el peso y en la viabilidad de los fetos y crías con dosis maternalmente tóxicas. Sin embargo, no se produjo un aumento del riesgo de malformaciones o de efectos adversos en la fertilidad. En una batería de estudios in vitro e in vivo, fampridina no mostró ningún potencial mutagénico, clastogénico o carcinogénico.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con LISUNIX (fampridina) está sujeto a prescripción médica y bajo la supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de Esclerosis Múltiple.

Posología

La posología recomendada de LISUNIX (fampridina) es un comprimido de 10 mg dos veces al día, cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche). No se debe administrar LISUNIX (fampridina) con mayor frecuencia ni a dosis mayores de las recomendadas. Los comprimidos se deben ingerir sin alimentos.

Inicio y evaluación del tratamiento

- La prescripción inicial se debe limitar a un período de 2 a 4 semanas de tratamiento, ya que generalmente los beneficios clínicos deben ser identificados en el plazo de las 2 a 4 semanas tras comenzar el tratamiento con LISUNIX (fampridina).
- Se recomienda realizar una prueba cronometrada de la marcha, por ejemplo: la prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW) o la escala de marcha de esclerosis múltiple de 12 ítems (MSWS-12, por sus siglas en inglés) para evaluar la mejoría en un plazo de 2 a 4 semanas. Si no se observa ninguna mejoría, se debe suspender el tratamiento con LISUNIX (fampridina).
- Se debe suspender el tratamiento con LISUNIX (fampridina) si los pacientes no notifican ningún beneficio.

Reevaluación del tratamiento

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

Dosis omitida

Se debe seguir siempre el régimen de dosis habitual. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Pacientes de edad avanzada

Se debe comprobar la función renal en personas de edad avanzada antes de iniciar el tratamiento con LISUNIX (fampridina). Se recomienda controlar la función renal para detectar cualquier insuficiencia renal en personas de edad avanzada.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LISUNIX (fampridina) en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes con Insuficiencia renal

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

Pacientes con Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

LISUNIX (fampridina) se administra por vía oral.

El comprimido se debe tragar entero. No se debe dividir, triturar, disolver, chupar o masticar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a fampridina o a algunos de los excipientes.

Tratamiento simultáneo con otros medicamentos que contienen fampridina (4-aminopiridina). Pacientes con historia previa o presentación actual de crisis epilépticas. Pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa (clearance de creatinina < 80 ml/min).

Uso concomitante de fampridina con medicamentos inhibidores de los transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), por ejemplo: cimetidina.

ADVERTENCIAS

Riesgo de crisis epiléptica

El tratamiento con fampridina aumenta el riesgo de crisis epilépticas.

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

Fampridina se debe suspender en pacientes que presenten una crisis epiléptica durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

Fampridina se excreta sin alterar principalmente por los riñones. Los pacientes con insuficiencia renal tienen concentraciones plasmáticas más altas que se asocian con un incremento de las reacciones adversas, en particular con efectos neurológicos. Se recomienda determinar la función renal antes

de iniciar el tratamiento y su monitoreo regular durante éste en todos los pacientes (en particular en las personas de edad avanzada cuya función renal puede estar reducida). El clearance de creatinina puede calcularse utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

Fampridina no se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina < 80 ml/min).

Se requiere precaución cuando se prescribe fampridina simultáneamente con medicamentos que sean sustratos de OCT2, por ejemplo: carvedilol, propanolol y metformina.

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia poscomercialización con fampridina se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (incluidas reacciones anafilácticas); la mayoría de estos casos ocurrieron en la primera semana de tratamiento. Se debe prestar una atención especial a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe suspender la administración de fampridina y no se volverá a administrar.

Otras advertencias

LISUNIX (fampridina) se debe administrar con precaución en pacientes con alteraciones del ritmo cardíaco y trastornos cardíacos de la conducción sinoauricular o auriculoventricular (estos efectos se observan en la sobredosis). La información relativa a la seguridad es limitada en estos pacientes.

El aumento de la incidencia de mareos y trastornos del equilibrio observado con fampridina puede dar lugar a un aumento del riesgo de caídas. Los pacientes que utilicen un elemento de ayuda para andar deberán continuar utilizando estos apoyos según sea necesario.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

El tratamiento simultáneo con otros medicamentos que contienen fampridina (4-aminopiridina) está contraindicado.

LISUNIX (fampridina) se elimina principalmente por los riñones con una secreción renal activa que representa alrededor del 60%. OCT2 es el transportador responsable de la secreción activa de fampridina. Por lo tanto, el uso concomitante de fampridina con inhibidores de OCT2, por ejemplo, cimetidina, está contraindicado y se requiere precaución en el uso concomitante de fampridina con medicamentos que son sustratos de OCT2, por ejemplo carvedilol, propanolol y metformina.

Interferón: se ha administrado fampridina de forma concomitante con interferón-beta y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

Baclofeno: se ha administrado fampridina de forma concomitante con baclofeno y no se han observado interacciones medicamentosas farmacocinéticas.

PRECAUCIONES

Fertilidad

No se han observado efectos sobre la fertilidad en los estudios realizados en animales.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de fampridina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fampridina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si LISUNIX (fampridina) se excreta en la leche materna humana o animal.

No se recomienda utilizar fampridina durante la lactancia.

Uso en Pediatría

No hay datos disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de fampridina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es moderada, ya que puede producir mareos.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de Fampridina en estudios clínicos controlados y aleatorizados, en estudios abiertos a largo plazo y en el ámbito poscomercialización.

Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Esto es coherente con la actividad farmacológica de fampridina. La mayor incidencia de reacciones adversas identificadas en los ensayos controlados con placebo, en pacientes con Esclerosis Múltiple que recibieron fampridina a la dosis recomendada, se notificaron como infección en las vías urinarias (en aproximadamente el 12% de los pacientes).

A continuación, se presentan las reacciones adversas conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema MedDRA de Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Infección en las vías urinarias	Muy frecuentes
Trastornos del Sistema Inmunológico	Anafilaxia Angioedema Hipersensibilidad	Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Ansiedad	Frecuentes Frecuentes
Trastornos del Sistema nervioso	Mareos Cefalea Trastornos del equilibrio Parestesia Temblores Crisis epiléptica Exacerbación de la neuralgia del trigémino	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	Palpitaciones Taquicardia	Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión *	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Dolor faringolaríngeo	Frecuentes Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Vómitos Estreñimiento Dispepsia	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema Urticaria	Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	Frecuentes
Trastornos generales	Astenia	Frecuentes

	Molestia torácica*	Poco frecuentes
--	--------------------	-----------------

*Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Crisis Epilépticas

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de crisis epilépticas, de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacciones de hipersensibilidad

En la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia) que han ocurrido con uno o más de los siguientes: disnea, molestia torácica, hipotensión, angioedema, exantema y urticaria.

LISUNIX (Fampridina) se encuentra bajo un Plan de Gestión de Riesgo, ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio CASASCO: 011-4116-3000, interno 3026, o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

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

Los efectos adversos en el sistema nervioso central con altas dosis de fampridina incluyen confusión, crisis epilépticas, estado epiléptico, movimientos involuntarios y coreoatetoides. Otros efectos adversos con altas dosis incluyen casos de arritmias cardíacas (por ejemplo, taquicardia supraventricular y bradicardia) y taquicardia ventricular como consecuencia de una posible prolongación del intervalo QT. Asimismo se han recibido informes de hipertensión.

Control

Los pacientes que presenten sobredosis deben recibir tratamiento complementario. La actividad epiléptica repetida se debe tratar con benzodiazepinas, fenitoína u otros tratamientos antiepilépticos agudos adecuados.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.

PRESENTACIÓN

Envases con 14; 28; 56; 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos últimos de uso hospitalario

Fecha de última revisión: ../../..

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar entre 15 y 30° C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro.D.Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 59.628

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



SANTARELLI Alejandro Daniel
CUIL 20180985264



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-93697838 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.09.07 19:57:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.09.07 19:57:38 -03:00