DISPOSICIÓN Nº 5442

BUENOS AIRES, 29 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006330-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ATISENAP / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA (COMO MALEATO) 5,00 mg – ASENAPINA (COMO MALEATO) 10,00 mg, aprobada por Certificado Nº 56.425.

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 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ATISENAP / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA (COMO MALEATO) 5,00 mg – ASENAPINA (COMO MALEATO) 10,00 mg, aprobada por Certificado Nº 56.425 y Disposición Nº 6090/11, propiedad de la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., cuyos textos constan de fojas 19 a 57.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6090/11 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 31, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 5442

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.425 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-006330-14-8

DISPOSICIÓN Nº 5442

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 5442 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.425 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ATISENAP / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA (COMO MALEATO) 5,00 mg – ASENAPINA (COMO MALEATO) 10,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6090/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019569-10-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6090/11.-	Prospectos de fs. 19 a 57, corresponde desglosar de fs. 19 a 31.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F., Titular del Certificado de Autorización Nº

56.425 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 29 JUL 2014 ,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-006330-14-8

DISPOSICIÓN Nº 5442

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

ORIGINAL

5442

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS 0019

ROEMMERS

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

ATISENAP
Asenapina
Comprimidos sublinguales
Vía oral

FÓRMULAS

ATISENAP 5

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 5,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,14 mg; Sucralosa 2,50 mg; Almidón pregelatinizado 20,00 mg; Esencia de menta 1,40 mg; Manitol 38,23 mg; Estearato de magnesio 0,70 mg.

ATISENAP 10

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 10,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,28 mg; Sucralosa 5,00 mg; Almidón pregelatinizado 40,00 mg; Esencia de menta 2,80 mg; Manitol 76,46 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico.

INDICACIONES

Tratamiento agudo de la esquizofrenia en adultos. Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, con o sin características psicóticas, en adultos. Si ATISENAP es usado durante períodos prolongados, el médico debe reevaluar periódicamente sus beneficios y riesgos a largo plazo, en cada paciente en particular.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Como sucede con otros antipsicóticos atípicos, se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Asenapina. Se ha descripto que su eficacia en la esquizofrenia puede deberse a una combinación de efectos antagonistas sobre los receptores D_2 y 5-HT_{2A}. También se ha informado que presenta alta afinidad y antagonismo por los receptores de la serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_5, 5-HT_6 y 5HT_7; de la dopamina D_1, D_2, D_3 y D_4, adrenérgicos α_1 y α_2 e histamínicos H_1; y afinidad moderada por los receptores H_2. No presenta afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos

Farmacocinética: Luego de la administración sublingual es rápidamente absorbida con una concentración plasmática máxima (Tmáx) de 0.5 a 1.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de la Asenapina administrada por vía sublingual es de 35%. La biodisponibilidad de la Asenapina deglutida es menor de 2%. Debe evitarse la toma de líquidos o alimentos durante los 10 minutos posteriores a la administración de Asenapina sublingual porque disminuyen

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

significativamente la exposición a la droga. La droga se distribuye rápida y ampliamente en el organismo, con un volumen de distribución de 20 - 25 l/kg, que indica una distribución extravascular extensa. Se une ampliamente a las proteínas del plasma (95%), incluyendo la albúmina y la α1-glucoproteína ácida. Las principales vías metabólicas son la glucuronidación directa por la UDP-glucuronosiltransferasa 1-4 (UGT1A4) y el metabolismo oxidativo por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente la CYP1A2). La Asenapina es una droga con clearance elevado, influenciado principalmente por cambios en el flujo sanguíneo hepático, más que por cambios en la actividad enzimática. Luego de una fase de distribución rápida, la vida media terminal de la Asenapina es de aproximadamente 24 horas. Las concentraciones del estado estable se alcanzan a los tres días con la administración dos veces por día. Luego de la administración de una dosis única de Asenapina marcada con C^{14}, 50% se recuperó en la orina y 40% en las heces. Se han identificado alrededor del 50% de los derivados circulantes en el plasma, el predominante fue el N^{+}-glucurónido de asenapina; otros fueron N-desmetilasenapina, N-carbamoil glucurónido de N-desmetilasenapina, y Asenapina sin cambios en pequeñas cantidades. La actividad farmacológica es debida principalmente a la droga madre. Se ha informado que la Asenapina es substrato de la UDP-glucuronosiltransferasa 1-4 (UGT1A4), del CYP1A2 y en menor proporción del CYP3A4 y del CYP2D6. Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Asenapina no produce inducción de la actividad del CYP1A2 o del CYP3A4. Se ha informado que fumar tabaco, que induce el CYP1A2, no tuvo efecto sobre el clearance de Asenapina. El consumo de alimentos inmediatamente antes de la administración sublingual de Asenapina redujo la exposición a la droga un 20%, el consumo de alimentos 4 horas después de la administración sublingual disminuyó la exposición un 10%, probablemente por aumento del flujo sanguíneo hepático. La exposición a la droga luego de administrar agua 10 minutos después de una dosis sublingual fue equivalente a la observada cuando el agua se administró 30 minutos después de la dosis. Se ha informado disminución de la exposición a la droga con la administración de agua a los 2 minutos (disminución de 19%) y 5 minutos (disminución de 10%) de la dosis.

Insuficiencia hepática: Se ha informado que en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B) la exposición a la Asenapina aumentó un 12%, indicando que en estos casos no se requiere una modificación de la dosis. En sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) la exposición a la Asenapina fue siete veces mayor que en individuos con función hepática normal. No está recomendado usar Asenapina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal: La exposición a la Asenapina fue similar en sujetos con grados variables de insuficiencia renal y en individuos con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO C. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

Pacientes ancianos: Los pacientes ancianos con psicosis presentaron concentraciones plasmáticas 30 a 40% mayores que los adultos jóvenes y un aumento de la exposición que varió entre 30% y dos veces respecto de los adultos más jóvenes.
No se han informado diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza o el género.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Esquizofrenia:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces por día. Se ha informado que las dosis mayores no aumentan los beneficios pero incrementan ciertas reacciones adversas. No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día.
Tratamiento de mantenimiento: Si bien no existe evidencia disponible para determinar cuánto tiempo debe durar el tratamiento, en general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen el tratamiento más allá de la respuesta aguda.

Trastorno bipolar:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada y mantenida en la gran mayoría de los casos es de 10 mg dos veces por día. Esta dosis puede ser disminuida a 5 mg dos veces por día si se presentan reacciones adversas. No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día.
Tratamiento de mantenimiento: Si bien no existe evidencia disponible para determinar cuánto tiempo debe durar el tratamiento en los pacientes bipolares, en general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen el tratamiento más allá de la respuesta aguda.

Dosificación en poblaciones especiales: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y deberá guardarse precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) se han informado aumentos de siete veces en la concentración plasmática de Asenapina. Por tal motivo, ATISENAP no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa. No son necesarios ajustes de dosis de rutina sobre la base de la edad, el género, la raza o el grado de alteración de la función renal.
Cambio de otros antipsicóticos: No existen datos específicos sobre el cambio de otros antipsicóticos por Asenapina, ni sobre la administración concomitante en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar. La interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia y una interrupción más gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el período de superposición de la administración de antipsicóticos debe reducirse al mínimo.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

ROEMMERS

FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Los comprimidos de ATISENAP son para administración sublingual. Para asegurar la absorción óptima debe instruirse a los pacientes para que coloquen los comprimidos debajo de la lengua y permitan que estos se disuelvan completamente. Los comprimidos se disuelven en pocos segundos al tomar contacto con la saliva. Los comprimidos sublinguales de ATISENAP no deben ser triturados, masticados, ni tragados. Los pacientes no deben comer ni beber durante los 10 minutos siguientes a la administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Asenapina o a cualquier componente del producto.

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia: Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentan mayor riesgo de mortalidad. Los análisis de 17 estudios controlados con un placebo (duración modal de 10 semanas), realizados, en su mayoría, en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco de 1,6 a 1,7 veces el riesgo observado en los pacientes tratados con un placebo. Durante un estudio controlado típico de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad de los pacientes tratados con el fármaco fue de aproximadamente el 4,5%, en comparación con una tasa de aproximadamente el 2,6% en el grupo tratado con un placebo. Si bien las causas de mortalidad fueron diversas, aparentemente, la mayoría de las muertes fue de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a lo que ocurre con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No se sabe con claridad en qué medida pueden atribuirse a los antipsicóticos los hallazgos de aumento en la mortalidad de los estudios observacionales y en qué medida se pueden atribuir a algunas características de los pacientes. La asenapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Como es habitual en los medicamentos de reciente comercialización, asenapina se encuentra incorporado dentro de un plan de farmacovigilancia.

PRECAUCIONES

En ocasiones se ha informado la presentación de un complejo de síntomas potencialmente fatales denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) con la administración de medicamentos antipsicóticos, incluyendo la Asenapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK), mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación diagnóstica de

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MARTIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir los casos en que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria concomitante (por ejemplo, neumonía, infección sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, el golpe de calor, la fiebre medicamentosa y otras patologías primarias del sistema nervioso central. El manejo del síndrome debe incluir: 1) la inmediata interrupción de los fármacos antipsicóticos y de otros fármacos no esenciales para la terapia concurrente; 2) supervisión médica y tratamiento sintomático intensivo y 3) tratamiento de cualquier problema de salud grave concomitante para el que existan tratamientos específicos. No existe acuerdo acerca de regímenes de tratamientos farmacológicos específicos para el SNM. Si un paciente requiere tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse del SNM, la reintroducción potencial de la terapia debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente, ya que se han informado recidivas de este síndrome.

En los pacientes tratados con antipsicóticos puede presentarse un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles conocido como disquinesia tardía. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los ancianos, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible determinar al inicio del tratamiento antipsicótico qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Tampoco se conoce qué drogas antipsicóticas difieren en su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollarla y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulada total de medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas. No se conoce ningún tratamiento específico para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí mismo, puede suprimir (total o parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, lo que posiblemente contribuya a enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome. El inicio de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para discinesia tardía.

Dadas estas consideraciones, ATISENAP debe ser indicado de manera de minimizar el riesgo de aparición de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos generalmente debe reservarse para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes no existen o no resultan apropiados otros tratamientos alternativos, igualmente eficaces y potencialmente

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

menos nocivos. En los pacientes que requieren tratamiento crónico se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta de tratamiento que produzcan una respuesta clínica satisfactoria y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si se presentan los signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente en tratamiento con Asenapina, aunque algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Con la Asenapina las reacciones adversas relacionadas con alteración del metabolismo de la glucosa han tenido una incidencia menor del 1% y similar a la del placebo. Existen estudios epidemiológicos que sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergentes del tratamiento con los antipsicóticos atípicos, aunque estos estudios no incluyeron a la Asenapina. Los pacientes con diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente para descartar un empeoramiento del control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados para detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad, si estos síntomas se presentan efectuarse controles de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió con la discontinuación del antipsicótico atípico, sin embargo, otros pacientes requirieron la continuación de un tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco antipsicótico.

En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) se han informado aumentos de siete veces en la concentración plasmática de Asenapina. Por tal motivo, ATISENAP no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se han informado aumentos significativos del peso corporal en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia y la manía bipolar respecto del placebo. También se observó un aumento significativo del peso corporal en pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos tratados con Asenapina durante un año.

La Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes, especialmente al comienzo del tratamiento, debido a su actividad antagonista α1-adrenérgica. Se ha informado que la incidencia de esta reacción adversa fue de 0,2 a 0,6%. También se ha informado hipotensión, bradicardia, pausas del nódulo sinusal. El riesgo de esta secuencia de hipotensión, bradicardia, pausa sinusal podría ser mayor en pacientes no psiquiátricos en comparación con los pacientes psiquiátricos que están posiblemente más adaptados a ciertos efectos de las drogas psicotrópicas. Debe instruirse a los pacientes sobre la forma de reducir la aparición de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse en el

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

borde de la cama durante algunos minutos antes de levantarse a la mañana e incorporarse lentamente desde la posición sentada). La Asenapina debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con antihipertensivos) y en los ancianos. La Asenapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, o depresión respiratoria o del sistema nervioso central. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos en todos estos pacientes y una reducción de la dosis si se produce hipotensión.

Se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los antipsicóticos, incluyendo la Asenapina. También se han informado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes de la clase. Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento bajo de leucocitos antes del tratamiento y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por drogas. Los pacientes con estos antecedentes deben efectuar recuentos completos de células sanguíneas con frecuencia durante los primeros meses de terapia y la Asenapina debe suspenderse ante la primera señal de disminución de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser controlados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si se presentan estos síntomas o signos. En los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos <1.000/mm3) se debe interrumpir el tratamiento con Asenapina y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación

Se ha informado que la Asenapina puede aumentar levemente el intervalo QTc en dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg dos veces al día, con aumentos que van desde 2 hasta 5 ms en comparación con el placebo. Ninguno de los pacientes experimentaron incrementos del intervalo QTc ≥ 60 mseg a partir de mediciones de referencia y tampoco se han informado QTc ≥ 500 mseg, ni informes de torsade de pointes o cualquier otra reacción adversa asociada con retraso en la repolarización ventricular. Se debe evitar el uso de ATISENAP en combinación con otros fármacos que se sabe prolongan el QTc incluyendo antiarrítmicos clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos clase 3 (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina). ATISENAP también debe evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardiacas y en otras circunstancias que puedan aumentar el riesgo de la ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc, incluyendo bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia o prolongación congénita del intervalo QT.

Por el mismo motivo, ATISENAP deberá usarse con precaución en ancianos, en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida, en pacientes con historia

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

ROEMMERS

familiar de prolongación del QT, y en pacientes con condiciones que predispongan a la hipotensión.

Como sucede con otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, la Asenapina puede elevar los niveles de prolactina y esta elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH) resultando en la reducción de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora al alterar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos como masculinos. También se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes tratados con drogas que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia sostenida se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea, tanto en hombres como en mujeres. La incidencia de eventos adversos relacionados con los niveles de prolactina anormales fue de 0,4% con Asenapina. Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos a pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Se han informado convulsiones en alrededor del 0,3% de los pacientes tratados con Asenapina. Como sucede con otros antipsicóticos, ATISENAP debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral convulsivo puede ser más prevalentes en pacientes de 65 años o más.

Se ha informado somnolencia en 13 a 24% de los pacientes tratados con Asenapina. Por lo general fue transitoria, con la mayor incidencia durante la primera semana de tratamiento. La somnolencia (como la sedación) condujeron a la interrupción del tratamiento en el 0,6% de los pacientes en el corto plazo. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, como operar maquinarias peligrosas o conducir vehículos, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento no los afecta negativamente.

Se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se ha informado que en los pacientes tratados con Asenapina, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con aumento de la temperatura corporal fue ≤ 1%. Se recomienda precaución cuando se administra ATISENAP a pacientes que estén sometidos a condiciones que puedan aumentar la temperatura corporal, como el ejercicio vigoroso, la exposición al calor extremo, el tratamiento con anticolinérgicos o la deshidratación.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar y la estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia con medicamentos. Los médicos deberán prescribir la menor cantidad de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociados con el uso de drogas antipsicóticas. Se ha informado disfagia en 0,1 a 0,2% de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de Asenapina (5-10 mg dos veces al día). La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. ATISENAP no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia y no debe utilizarse en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

La experiencia clínica con Asenapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. La Asenapina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática, debe tenerse precaución en los pacientes cardíacos.

Se desconoce el potencial de abuso de la Asenapina y su capacidad para inducir tolerancia o dependencia física. Se debe evaluar a los pacientes cuidadosamente para detectar antecedentes de abuso de drogas o signos y síntomas de mal uso o abuso de ATISENAP.

Embarazo: No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas en tratamiento con Asenapina.

Las mujeres que están embarazadas o planean un embarazo y que estén tomando algún tipo de antipsicótico pueden poner en riesgo al recién nacido. Estas drogas pueden producir movimientos musculares anormales y síntomas de retiro en los recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con dichas drogas durante el tercer trimestre del embarazo. Los síntomas en los recién nacidos pueden incluir agitación, tono muscular anormalmente aumentado o disminuido, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria severa y dificultad para amamantarse. Mientras que en algunos recién nacidos estos síntomas desaparecieron luego de horas o días y no requirieron tratamiento, en otros casos requirieron hospitalizaciones prolongadas.

Las mujeres que mientras estén tomando medicación antipsicótica queden embarazadas o planeen un embarazo, deberán contactar sin falta a su médico. De quedar embarazadas, no deberían interrumpir la medicación antipsicótica sin hablar antes con su médico, ya que el retiro abrupto de la medicación antipsicótica puede causar complicaciones significativas en el tratamiento.

ATISENPA sólo debería utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
M.N. 13.590

A.N.M.A.T. FOLIO 0028 MESA DE ENTRADAS

Lactancia: La Asenapina se excreta en la leche de los animales de experimentación. No se sabe si la Asenapina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra ATISENAP a una mujer lactante. Las mujeres que reciben ATISENAP no deberían amamantar.

Uso pediátrico: No se ha demostrado la eficacia y la seguridad de la Asenapina en los niños.

Uso geriátrico: Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo de sufrir hipotensión ortostática con el uso de asenapina, por lo que ATISENAP deberá usarse con precaución en este grupo. Deben considerarse los factores múltiples que aumentan la respuesta farmacodinámica a la Asenapina y que pueden ocasionar una menor tolerancia u ortostatismo y que requieren un mayor control en los pacientes ancianos. Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia presentan mayor riesgo de muerte. ATISENAP no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

Interacciones medicamentosas:

No se conocen con certeza los riesgos del uso de Asenapina en combinación con otras drogas. Teniendo en cuenta sus efectos sobre el sistema nervioso central, se debe tener precaución cuando se asocia con otros fármacos de acción central o en pacientes que consumen alcohol. Debido a su antagonismo α1-adrenérgico, con potencial para inducir hipotensión, puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Efectos de otras drogas sobre Asenapina: Asenapina se elimina principalmente a través de glucuronidación directa por la UGT1A4 y metabolismo oxidativo por isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente CYP1A2). Se han informado los posibles efectos de los inhibidores de varias de estas vías enzimáticas sobre el clearance de Asenapina. Sólo la fluvoxamina, un inhibidor CYP1A2, produjo aumentos significativos de la Cmáx y del AUC que recomiendan precaución en la administración conjunta. Los estudios efectuados con paroxetina (inhibidor CYP2D6), imipramina (inhibidor CYP1A2; 2C19 y 3A4), cimetidina (inhibidor CYP3A4; 2D6 y C1A2), carbamazepina (inductor CYP3A4) y valproato (inhibidor UGT1A4) no produjeron variaciones farmacocinéticas que justifiquen modificar la dosis de Asenapina.

Efectos de Asenapina sobre otras drogas: Los estudios in vitro indican que Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Esto fue confirmado en estudios in vivo efectuados con dextrometorfano e imipramina. Se ha informado que la coadministración de paroxetina (sustrato e inhibidor del CYP2D6) durante el tratamiento con Asenapina en sujetos sanos produjo un aumento de casi 2 veces en la exposición a la paroxetina. La Asenapina puede aumentar los efectos inhibitorios de la paroxetina en su propio metabolismo. ATISENAP debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que son sustratos e inhibidores de CYP2D6.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

ROEMMERS

ORIGINAL

0029

5442

REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) en la esquizofrenia fueron: acatisia, hipoestesia oral y somnolencia. En el trastorno bipolar fueron: somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales (excluyendo la acatisia) y aumento de peso. La tasa de interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue de alrededor del 10% tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. En la esquizofrenia no hubieron reacciones adversas con una relación clara con la interrupción, mientras que en el trastorno bipolar la ansiedad y la hipoestesia oral fueron predominantes.

En Advertencias y Precauciones se brindan mayores detalles sobre las siguientes reacciones adversas y situaciones de uso: uso en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia; síndrome neuroléptico maligno; disquinesia tardía; hiperglucemia y diabetes; aumento de peso corporal; hipotensión ortostática, síncope y otros efectos hemodinámicos; leucopenia, neutropenia, y agranulocitosis; prolongación del intervalo QT; hiperprolactinemia; convulsiones; potencial de deterioro cognitivo y motor; regulación de la temperatura; suicidio; disfagia y aspiración; uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

Las reacciones adversas informadas con una frecuencia ≥2% fueron:

Generales: Fatiga, irritabilidad, hipersecreción salival, angioedema.

Cardiovasculares: Hipertensión arterial, hipotensión ortostática en el anciano.

Gastrointestinales: Constipación, sequedad bucal, hipoestesia oral, hipersecreción salival, malestar estomacal, vómitos, dispepsia, odontalgia.

Metabólicas: Aumento del apetito, aumento de peso.

Musculoesqueléticas: Artralgia, dolor en las extremidades.

Neurológicas: Acatisia (incluyendo hiperquinesia), mareos, síntomas extrapiramidales (distonía, crisis oculogiras, disquinesia, disquinesia tardía, rigidez muscular, parkinsonismo, temblor, blefaroespasmo, tortícolis, trastornos de la marcha, facies enmascarada), disgeusia, cefalea, somnolencia, sedación, hipersomnia.

Psiquiátricas: Ansiedad, depresión, insomnio.

En individuos susceptibles pueden ocurrir síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, son más frecuentes y de mayor severidad con dosis altas de los antipsicóticos de primera generación y potencia elevada. El riesgo de distonía aguda es más elevado en los varones más jóvenes.

Se ha informado que la incidencia de reacciones adversas extrapiramidales excluyendo la acatisia fue de alrededor de 10% en la esquizofrenia y de 7% en el trastorno bipolar. La incidencia de la acatisia, fue de alrededor de 6% y 4% en ambos grupos, respectivamente.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO C. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

Además, raramente se han informado las siguientes reacciones adversas que podrían tener importancia clínica. *Sanguíneas y linfáticas:* Trombocitopenia, anemia, neutropenia. *Cardiovasculares:* Taquicardia, bloqueo de rama temporal, hipotensión ortostática, hipotensión, mareos, bradicardia sinusal, prolongación del QT. *Oculares:* Trastornos de la acomodación. *Gastrointestinales:* Parestesia oral, glosodinia, inflamación y edema de la lengua. *Generales:* Reacciones idiosincráticas a la droga. *Trastornos de laboratorio:* Hiponatremia, *Neurológicas:* Disartria, sindrome neuroléptico maligno, convulsiones. *Musculoesqueléticas:* rabdomiolisis. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Disfunción sexual, amenorrea, ginecomastia y galactorrea.

Anormalidades de laboratorio: *Glucemia:* Se han informado aumentos leves de la glucemia en ayunas y una mayor proporción de pacientes con glucemia ≥ 126 mg/dl entre los tratados con Asenapina que con placebo. *Lípidos:* Se han informado aumentos leves del colesterol total y los triglicéridos en ayunas en los pacientes tratados con Asenapina. *Transaminasas:* Se han informado elevaciones leves y transitorias de las transaminasas séricas (AST y especialmente ALT) en pacientes tratados con Asenapina. La proporción de pacientes con transaminasas mayores de tres veces el límite superior normal fue de 0,9 a 2,5%. No se observaron casos de injuria hepática más severa. *Prolactina:* Se ha informado un aumento en la proporción de pacientes con elevaciones de prolactina ≥ 4 veces el límite superior normal en los pacientes tratados con Asenapina respecto de los pacientes tratados con placebo.

Sobredosificación: Se han informado tres casos de sobredosis en seres humanos, la dosis más alta estimada de Asenapina fue de 400 mg. Las reacciones adversas a la dosis más alta incluyeron agitación y confusión. Tratamiento: No existe un antídoto específico para la Asenapina. Debe considerarse la posibilidad de ingestión de medicamentos múltiples. Debe efectuarse un electrocardiograma y el tratamiento debe concentrarse en la terapia de apoyo, el mantenimiento de una vía respiratoria permeable, la oxigenación y la ventilación y el tratamiento de los síntomas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas, tales como administración de líquidos por vía intravenosa y/o agentes simpaticomiméticos (no debe usarse adrenalina o dopamina porque la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por la Asenapina). En caso de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse medicación anticolinérgica. La supervisión y vigilancia médica cuidadosa debe continuar hasta la recuperación completa del paciente. 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, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

LUIS ALBERTO TORTEROLA
APODERADO

ROEMMERS S.A.I.C.F.
LEONARDO G. MAFFIONE
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 13.590

PRESENTACIONES

ATISENAP 5 comprimidos sublinguales: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 comprimidos sublinguales.

ATISENAP 10 comprimidos sublinguales: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 comprimidos sublinguales.

Fecha de última revisión:

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCiÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños

Conservar en lugar seco a temperatura. inferior a 30°C

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 - C1440AKJ - Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 - B1838CMC-Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios Q) 0-800-333-5658

ROEMMERS SAI.C.F.

Fray J. Sanniento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar