



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2023

BUENOS AIRES, 10 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014390-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto IMAP / FLUSPIRILENO, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 2 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 34.375.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MB



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2023

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 88 a 120, desglosando de fojas 88 a 98, para la Especialidad Medicinal denominada IMAP / FLUSPIRILENO, forma farmacéutica y concentración: SUSPENSIÓN INYECTABLE 2 mg/ml, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.375 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-014390-11-9

DISPOSICIÓN N° 2023

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

1

1

2023

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto

**IMAP®
FLUSPIRILENO**

Industria Belga

Venta bajo receta archivada – Lista IV

FORMULA CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Suspensión inyectable conteniendo 2 mg de IMAP® por ml.

Lista de excipientes:

Alcohol bencílico, polisorbato 80, fosfato ácido disódico anhidro, fosfato diácido de sodio monohidratado, polividona y agua para inyectable (fórmula F19).

ACCION TERAPEUTICA:

Antipsicótico.

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de mantenimiento de psicosis crónica o recurrente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

IMAP® tiene potentes efectos anti-alucinatorios, anti-delusorios y anti-autistas. El contacto social, la actividad y el comportamiento por lo general mejoran durante el tratamiento con IMAP®

IMAP® administrado por vía intramuscular en una suspensión acuosa micronizada posee una larga duración de acción, atribuida a una lenta absorción desde el sitio de inyección, combinado con un bajo porcentaje de eliminación desde el cerebro.

VB


ANDREA VILANTE
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11.414



Consecuentemente, la acción del IMAP® es muy regular; no se producen variaciones semana a semana. La duración de acción de una dosis óptima varía entre 5 ó 6 días y muy poco más de una semana. Habitualmente dos días después de la inyección se observa el efecto máximo.

Como con otros neurolepticos, el mecanismo de acción del IMAP® parece relacionarse con un bloqueo en la transmisión de impulsos mediados por la dopamina D2 en las neuronas dopaminérgicas de las zonas subcorticales del cerebro.

Propiedades farmacocinéticas

IMAP® se absorbe bien por vía intramuscular, y alcanza niveles plasmáticos máximos dentro de las 24 horas posteriores a la aplicación. La eliminación de IMAP® del plasma se produce con una vida media predominante de aproximadamente 2-3 días y de ahí en más, continúa con una vida media más larga durante varias semanas. Las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan después de la segunda aplicación.

El metabolismo se produce a través de la conjugación y de la N-dealquilación. Menos de un 3% se encuentra inalterado en orina. Menos de un 50% se excreta en 7 días, y aproximadamente el 70% de la droga y los metabolitos se excretan 27 días después de una dosis intramuscular única. El 97% del IMAP® se une a proteínas plasmáticas.

Posología / Dosificación - modo de administración

Agitar bien antes de usar.

IMAP® debe ser administrado sólo por vía intramuscular.

La dosis semanal de IMAP® que provee un efecto antipsicótico óptimo, habitualmente con un mínimo de reacciones adversas de tipo extrapiramidal, varía entre 0.5 y 6 ml (1 a 12 mg). Las dosis habituales son de 2 a 4 ml (4 a 8 mg) para pacientes internados y 1 a 2 ml (2 a 4 mg) para pacientes ambulatorios

MB

ANDREA VOLZARE
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11.414

2023

ORIGINAL



Contraindicaciones

Se contraindica el uso de IMAP® en depresión del sistema nervioso central, estados comatosos y en individuos que previamente hayan desarrollado hipersensibilidad a algunos de los componentes de la solución inyectable o a cualquier otro derivado difenilbutilpiperidínico. No debería usarse en trastornos depresivos o en síndrome de Parkinson.

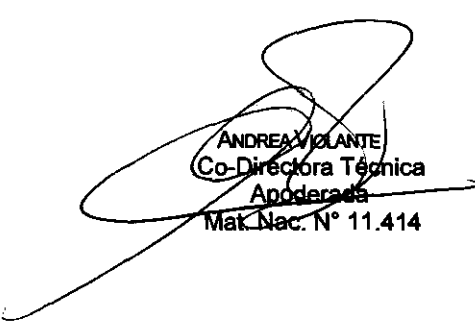
No se recomienda el uso de IMAP® en niños menores de 12 años ya que las condiciones de seguridad no han sido aún establecidas.

Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Aumento de la Mortalidad en Pacientes Geriátricos con Psicosis Relacionada con la Demencia

Los pacientes geriátricos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de diecisiete ensayos con control de placebo (duración modal de 10 semanas), principalmente en pacientes que tomaban drogas antipsicóticas atípicas, revelaron un riesgo de muerte en pacientes tratados con la droga entre 1,6 y 1,7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. Durante el transcurso de un ensayo controlado típico de 10 semanas de duración, el porcentaje de muerte en pacientes tratados con la droga fue de alrededor del 4,5%, en comparación con un porcentaje de alrededor del 2,6% en el grupo tratado con placebo. Si bien las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, en forma similar a las drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad. No es claro el grado al cual los hallazgos de aumento de la mortalidad en estudios de observación son atribuibles a la droga antipsicótica en oposición a alguna(s) característica(s) del paciente.

M3



ANDREA VILANTE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414



Síndrome Neuroléptico Maligno

Al igual que con otras drogas antipsicóticas, IMAP® ha estado asociado con síndrome neuroléptico maligno: una respuesta idiosincrásica caracterizada por hipertermia, rigidez muscular generalizada, inestabilidad autonómica, alteración de la conciencia. La hipertermia es a menudo un signo temprano de este síndrome. Se debe retirar de inmediato el tratamiento antipsicótico y se debe instituir una terapia de apoyo adecuada y un cuidadoso monitoreo.

Disquinesia Tardía

Al igual que con todos los agentes antipsicóticos, puede aparecer disquinesia tardía en algunos pacientes con terapia a largo plazo o después de la discontinuación de la droga. El síndrome es caracterizado principalmente por los movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, cara, boca o mandíbula. Las manifestaciones pueden ser permanentes en algunos pacientes. El síndrome puede estar enmascarado cuando se vuelve a instituir el tratamiento, cuando se aumenta la dosis o cuando se cambia a una droga antipsicótica diferente. Se debe discontinuar el tratamiento tan pronto como sea posible.

Síntomas Extrapiramidales

Al igual que con todos los neurolépticos, pueden ocurrir síntomas extrapiramidales, por ejemplo, temblor, rigidez, hipersalivación, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda.

Se pueden prescribir drogas antiparkinsonianas de tipo anticolinérgico según se requiera, pero no se deben prescribir de rutina como medida preventiva.

Los pacientes geriátricos pueden ser particularmente sensibles, especialmente en lo que respecta a los efectos extrapiramidales.

Convulsiones

IMAP® puede bajar el umbral convulsivo y por lo tanto, deberá emplearse con precaución en pacientes epilépticos. Si es necesario, en estos pacientes deberá adaptarse la dosis del anticonvulsivante.

IMAP® debería ser usado con precaución en pacientes con disfunción hepática. Los pacientes de edad avanzada pueden ser particularmente susceptibles, especialmente en lo referente a efectos extrapiramidales.

MB


ANDREA VIOJANE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414

2023



ORIGINAL

Como la preparación es de naturaleza microcristalina, se recomienda aplicar las inyecciones alternando cada semana la zona glútea de manera de prevenir los síntomas irritativos o, de ser posible, variar los sitios de inyección con cada administración.

IMAP® puede inducir un incremento dosis-dependiente en la concentración plasmática de prolactina. Las manifestaciones posibles asociadas son: galactorrea, ginecomastia, trastornos menstruales, y amenorrea.

Al igual que con todos los neurolépticos, pueden producirse síntomas extrapiramidales, como por ejemplo, temblor, rigidez, salivación excesiva, bradiquinesia, acatisia, distonía aguda.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

Aquellos pacientes que conducen automóviles o que operan con maquinarias deberían ser advertidos sobre la posibilidad de adormecimiento o de alteración de la capacidad de alerta mental, especialmente durante las primeras dos semanas de tratamiento. La ingesta simultánea de alcohol puede potenciar estos efectos.

Reacciones Adversas

Datos del Ensayo Clínico

Datos Abiertos: Reacciones Adversas a la Droga Informados con una Incidencia $\geq 1\%$

Quince ensayos abiertos se seleccionaron para determinar la incidencia de las ADRs. En estos 15 estudios, 1106 sujetos con esquizofrenia fueron tratados con IMAP® (1 a 30 mg/semana).

Las ADRs adicionales informadas por $\geq 1\%$ de los sujetos tratados con IMAP® que se observan en los ensayos clínicos se muestran en la Tabla 1.

M3

ANDREA VIOLANTE
Co-Directora Técnica
Aptorada
Mat. Nac. N° 11.414

2023

ORIGINAL



Tabla 1. Las Reacciones Adversas de la Droga informadas por $\geq 1\%$ de los Sujetos Tratados con IMAP® en 15 Ensayos Abiertos de IMAP®

Sistema / Clase Orgánica Término Preferido	IMAP® (1-30 mg/semana) (n=1106) %
Trastornos Psiquiátricos	
Depresión	2,0
Insomnio	1,4
Trastorno del sueño	1,1
Trastornos del Sistema Nervioso	
Hipoquinesia	3,9
Trastornos extrapiramidales	3,6
Acatisia	3,5
Parkinsonismo	3,4
Temblor	3,2
Somnolencia	1,9
Disquinesia	1,8
Mareos	1,3
Sedación	1,3
Hiperactividad psicomotora	1,2
Trastorno Musculo-esquelético, del Tejido Conectivo y Óseo	
Rigidez musculoesquelética	2,1
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de la Administración	
Fatiga	2,5
Reacción en el lugar de la inyección	1,2

Datos abiertos: Reacciones Adversas a la Droga Informados con una Incidencia $< 1\%$

Las ADRs adicionales que ocurrieron en $< 1\%$ de los sujetos tratados con IMAP® en los 15 conjuntos de datos clínicos mencionados anteriormente se enumeran en la Tabla 2.

YB

ANDREA VIOLANTE
Co-Directora Técnica
Apodada
Mat. Nac. N° 11.414



Tabla 2. Reacciones Adversas de la Droga informadas por <1% de los Sujetos Tratados con IMAP® en Ensayos Clínicos Abiertos

Sistema / Clase Orgánica
Término Preferido
Trastornos Psiquiátricos
Inquietud
Trastornos del Sistema Nervioso
Disonía
Acinesia
Salivación excesiva
Disartria
Trastornos oculares
Crisis oclógica
Nistagmo rotatorio
Trastornos del oído y laberinto
Vértigo
Trastornos Vasculares
Hipotensión
Trastornos Gastrointestinales
Hipersecreción salival
Constipación
Boca seca
Trastorno de la piel y del Tejido Subcutáneo
Hiperhidrosis
Trastorno Musculoesquelético, del Tejido Conectivo y Óseo
Rigidez muscular
Espasmos musculares
Trastorno del Sistema Reproductivo y Mamario
Disfunción sexual
Trastornos Generales y Condiciones del Lugar de la Administración
Trastornos de la marcha

Datos Posteriores a la Comercialización

Los eventos adversos que se identificaron por primera vez como ADRs durante la experiencia posterior a la comercialización con IMAP® se incluyen en la Tabla 3. En cada tabla, se proporcionan las frecuencias de acuerdo con la siguiente convención:

Muy común	≥1/10
Común	≥1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1.000 a <1/100
Raro	≥1/10.000 a <1/1.000
Muy raro	<1/10.000 incluyendo informes aislados

LB

ANDREA VIOLANTE
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. Nac. N° 11.414



Tabla 3: Reacciones Adversas de la Droga Durante la Experiencia de Post-comercialización con IMAP® por Categoría de Frecuencia Calculados a partir de las Tasas de Informes Espontáneos

Sistema / Clase Orgánica Término Preferido	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmune	
Hipersensibilidad	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastornos Endocrinos	
Hiperprolactinemia	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastornos Gastrointestinales	
Náuseas	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastornos del Sistema Nervioso	
Síndrome Neuroléptico Maligno	<i>Muy poco frecuentes</i>
Disquinesia Tardía	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastornos Oculares	
Alteraciones de la visión	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo	
Angioedema	<i>Muy poco frecuentes</i>
Dermatitis alérgica	<i>Muy poco frecuentes</i>
Eritema	<i>Muy poco frecuentes</i>
Rash	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastorno Mamario y del Sistema Reprodutor	
Galactorrea	<i>Muy poco frecuentes</i>
Ginecomastia	<i>Muy poco frecuentes</i>
Trastornos menstruales	<i>Muy poco frecuentes</i>
Investigaciones	
Aumento de peso	<i>Muy poco frecuentes</i>

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

IMAP® puede potenciar la sedación causada por ciertas drogas (barbitúricos, benzodiazepinas, antihistamínicos sedativos) y por el alcohol. Por lo tanto debe tenerse especial precaución en aquellos pacientes que usan simultáneamente alcohol, barbitúricos u otros sedantes o analgésicos narcóticos.

El efecto antagonista alfa₁ adrenérgico (especialmente con fenotiazinas) puede causar intensificación del efecto antihipertensivo de fenoxibenzamina, labetalol, y otros bloqueantes alfa simpaticomiméticos tales como metildopa, reserpina y otros antihipertensivos de acción central.

M3

ANDREA VIOLANTE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414



El uso simultáneo de otros antipsicóticos, litio, antidepresivos, drogas antiparkinsonianas y drogas anticolinérgicas de acción central aumentan el riesgo de disquinesia tardía.

Si se administran concomitantemente inductores enzimáticos como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, puede requerirse la adaptación de la dosis.

IMAP® antagoniza el efecto de agonistas dopaminérgicos tales como bromocriptina y L-dopa.

Embarazo y lactancia

A pesar que IMAP® no mostró evidencia de embriotoxicidad o teratogenicidad en animales, la seguridad en mujeres embarazadas no ha sido establecida. Cuando exista la necesidad de administrar IMAP® durante el embarazo, se deberán medir los riesgos potenciales sobre los beneficios terapéuticos esperados.

Se desconoce si IMAP® se excreta por la leche materna. Por lo tanto, la lactancia debería ser interrumpida o no debería administrarse IMAP® en este período.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo pimozide) durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad luego del nacimiento. Estos síntomas en los neonatos incluyen agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, distres respiratorio o trastornos de la alimentación.

Sobredosificación:

Síntomas: En general, los síntomas de sobredosis serían una extensión de los efectos farmacológicos. Sería predominante los signos y síntomas extrapiramidales: crisis oculogíras, salivación, rigidez muscular, akinesia y acatisia. Se puede producir somnolencia. También es posible la excitación.

Tratamiento: No existe un antídoto específico. El tratamiento debería consistir en medidas sintomáticas y de sostén. Los síntomas extrapiramidales deberían tratarse con drogas antiparkinsonianas de tipo anticolinérgico. Deberán recordarse las propiedades de larga duración de acción de IMAP®.

YB

ANDREA VOLANTE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414



En caso de sobredosis concurrir al centro asistencial más próximo o comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del HOSPITAL RICARDO GUTIERREZ, teléfono (011) 4962-6666 ó 962-2247 o al HOSPITAL POSADAS, teléfonos (011) 4658-7777 ó 4654-6648.

Incompatibilidades

IMAP® es una suspensión de IMAP® en agua para su administración IM. La suspensión se encuentra regulada a un pH neutro (7,1 a 7,4) con un buffer de fosfato. Al mezclar IMAP® con soluciones que contienen sustancias solubles solamente en un medio (levemente) ácido o (levemente) alcalino se puede producir una precipitación. Sin embargo, dicha precipitación no se puede observar visualmente ya que IMAP® es una suspensión. Además, el agregado de otras soluciones a IMAP® puede causar aglomeración de las partículas de IMAP® suspendidas, por la alteración de la carga superficial de las partículas. Por lo tanto, cuando se mezcla IMAP® con otras soluciones, se debe verificar si estas soluciones contienen o no sustancias que no son solubles a un pH neutro y si las partículas de IMAP® se aglomeran o no.

Precauciones especiales de almacenamiento

No almacenar a más de 25° C.

Los viales deben almacenarse en posición vertical.

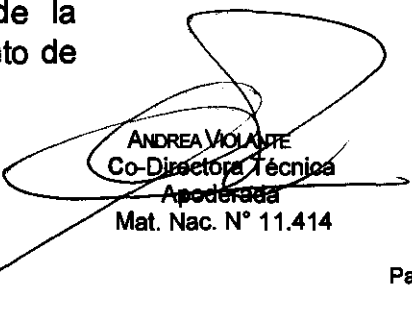
Mantener alejado del alcance de los niños.

Instrucciones de uso/ manejo

IMAP® solución inyectable se administra por vía intramuscular.

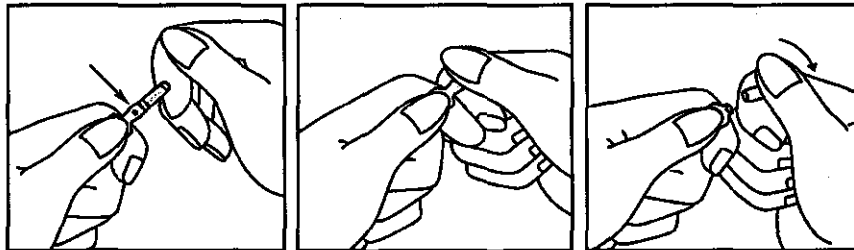
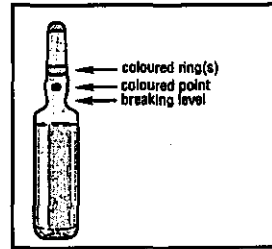
1. Mantener la ampolla entre el dedo pulgar e índice, dejando libre el extremo superior de la ampolla.
2. Con la otra mano sostener el extremo superior de la ampolla colocando el dedo índice contra el cuello de la ampolla, y el pulgar sobre el punto de

B


ANDREA VOLANTE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414

color, paralelo al/ a los anillo(s) de identificación de color.

3. Manteniendo el pulgar sobre el punto, romper firmemente el extremo superior de la ampolla mientras sostiene firmemente la otra parte de la ampolla en la mano.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

PRESENTACIÓN:

1 frasco ampolla de 6 ml.

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A,
Mendoza 1259,
(1428) Buenos Aires
ARGENTINA

ELABORADO EN:

Janssen Pharmaceutica NV Bélgica. Turnhoutseweg 30, Beerse – B 2340, 33

NÚMERO DE CERTIFICADO: 34.375

FECHA DE LA ULTIMA REVISIÓN: .../.../...

123

ANDREA VIOLANTE
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11.414