

DISPOSICIÓN N° 14078



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 26 DE DICIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000069-15-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 14078

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 14078



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA ARISTON S.A.I.C. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial ARI 141 y nombre/s genérico/s ASENAPINA , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 03/11/2016 09:30:07, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 03/11/2016 09:30:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 03/02/2015 10:18:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 03/02/2015 10:18:26, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 03/11/2016 09:30:07, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 03/11/2016 09:30:07 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 14078



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000069-15-9



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ARI 141
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales
INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, **CONSULTE A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.**
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si observa cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es ARI 141 y para qué se utiliza.
2. No deben tomar este medicamento.
3. Antes de comenzar a tomar ARI 141
4. Cómo tomar ARI 141.
5. Posibles efectos adversos.
6. Conservación de ARI 141.
7. Información adicional.

1.- QUE ES ARI 141 Y PARA QUE SE UTILIZA.

ARI 141 es medicamento que contiene el principio activo asenapina. Se presenta en comprimidos sublinguales (5 mg y 10 mg) , un tipo de comprimidos que se colocan bajo la lengua, donde se disuelven.

Se utiliza para el tratamiento de la esquizofrenia y tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, como monoterapia o adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio.

2.- NO DEBE TOMAR ESTE MEDICAMENTO.

- si es alérgico a asenapina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento .
- si tiene problemas graves del hígado.

3.- ANTES DE COMENZAR A TOMAR ARI 141

Antes de comenzar a tomar ARI 141 coménteles a su médico sobre sus antecedentes de salud, incluyendo:

- Si alguna vez le han diagnosticado una enfermedad cuyos síntomas son alta temperatura corporal y rigidez muscular.
- Si alguna vez ha experimentado movimientos anormales de la lengua o de la cara.

Debe estar atento ya que ambas enfermedades pueden ser causadas por este tipo de medicamento.

- Si padece una enfermedad del corazón o está en tratamiento de una enfermedad del corazón que pueda hacerle propenso a tener la presión baja.
- Si padece diabetes o es propenso a la diabetes.
- Si padece enfermedad de Parkinson o demencia.
- Si tiene epilepsia (convulsiones).
- Si experimenta dificultad al tragar.
- Si tiene problemas graves del hígado.
- Si tiene problemas de control de la temperatura corporal.
- Si tiene pensamientos de suicidio. Si tiene niveles anormalmente altos de prolactina en la sangre.

Asegúrese de contarle a su médico si se encuentra en cualquiera de estas circunstancias para que pueda ajustar su dosis o hacerle seguimiento durante algún tiempo. También consulte a su médico inmediatamente si desarrolla cualquiera de estas dolencias o empeoran mientras está tomando ARI 141.

No se recomienda el uso en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Asenapina no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada con demencia. Se debe considerar la presencia de múltiples factores que incrementan la respuesta farmacodinámica a Asenapina y que pueden ocasionar una menor tolerabilidad o hipotensión ortostática en este grupo etario. Por lo tanto se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo.

Asenapina puede causar bajada de la presión sanguínea. Normalmente desaparece por sí mismo, pero si no es así, dígaselo a su médico, ya que puede necesitar un ajuste en su dosis.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta

- Movimientos rítmicos involuntarios de la lengua, boca y cara. Puede ser necesario suspender el tratamiento.
- Fiebre, agarrotamiento muscular intenso, sudoración o disminución del nivel de consciencia. Puede necesitar tratamiento médico inmediato.

Toma de ARI 141 con otros medicamentos

Es especialmente importante que informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica.

Si está tomando otros medicamentos ARI 141 debe tomarse último.

Debe contarle a su médico si está tomando medicamentos antidepresivos (fluvoxamina, paroxetina o fluoxetina), ya que puede ser necesario cambiar su dosis de ARI 141 o su dosis de antidepresivo.

ARI 141 actúa principalmente en el cerebro, por lo que puede haber interferencia con otros medicamentos (o con alcohol) que actúan sobre el cerebro debido a una suma de efectos en la función cerebral.

ARI141 puede disminuir la presión sanguínea por lo que se debe tener cuidado cuando se toma junto con otros medicamentos que disminuyen la presión sanguínea.

Toma de ARI 141 con los alimentos y bebidas:

No comer ni beber durante 10 minutos después de tomar este medicamento.
Debe evitar tomar alcohol cuando está tomando este medicamento.

Embarazo y Lactancia

Avise a su médico si está embarazada o dando de mamar antes de comenzar el tratamiento. O si planea quedar embarazada.

No tome ARI 141 mientras esté embarazada a menos que su médico se lo indique. Si está tomando este medicamento y se queda embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico lo antes posible para saber si puede continuar tomando ARI 141.
No de el pecho a su bebe mientras esté tomando ARI 141.

Conducción y uso de máquinas

ARI 141 puede producir somnolencia o sedación. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta que sepa cómo le afecta este medicamento.

4.- COMO TOMAR ARI 141

Antes de tomar el medicamento, comprobar la fecha de caducidad.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es un comprimido sublingual de 5 ó 10 mg dos veces al día. Una dosis por la mañana y otra dosis por la noche.

Instrucciones de uso:

ARI 141 es para uso sublingual.

No se recomienda ARI 141 si no es capaz de tomar el comprimido como se describe a continuación. Si no es capaz de tomar el comprimido como se describe a continuación, el tratamiento puede no ser efectivo para Ud.

- No sacar el comprimido sublingual del blíster hasta el momento de tomarlo.
- Tener las manos secas cuando tome el comprimido.
- No presionar el comprimido sobre el blíster. No cortar ni romper el blíster.
- Sacar con cuidado el comprimido. No aplastar el comprimido.
- Para asegurar una óptima absorción colocar el comprimido bajo la lengua y esperar hasta que se disuelva completamente. El comprimido se disolverá en la saliva en unos segundos.
- No tragar ni masticar el comprimido.
- No comer ni beber durante 10 minutos después de tomar el comprimido.

Si toma más ARI 141 del que debiera

Si toma más cantidad de ARI 141 que la que le ha recetado su médico póngase en contacto inmediatamente con su médico, concorra al hospital más cercano, o a los Centros de Toxicología :

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "Dr. Ricardo Gutiérrez" - Tel: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL FERNANDEZ -Tel: (011) 4808-2655/4801-7767

HOSPITAL A. POSADAS -Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar ARI 141

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Si olvidó tomar una dosis, tome su siguiente dosis como siempre. Si olvidó tomar dos o más dosis, consulte con su médico.

Si interrumpe el tratamiento con ARI 141

No deberá suspender la medicación salvo que su médico se lo indique pues pueden reaparecer sus síntomas.

Si interrumpe el tratamiento, perderá los efectos de este medicamento.

5.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, ARI 141 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano si presenta:

- Reacciones alérgicas (suelen implicar una combinación de efectos tales como dificultad para respirar o tragar, hinchazón de la cara, labios, lengua o de la garganta, erupción cutánea, picazón y aumento de la frecuencia cardíaca.)
- Aumento repentino de la temperatura corporal, con sudoración, pulso acelerado, rigidez muscular grave, confusión y presión arterial variable, que puede llevar al coma.
- Convulsiones, ataques o crisis.
- Desmayo.

Comuníquese de inmediato si tiene:

- - signos de aumento de los niveles de azúcar en sangre como sed, hambre u orina excesiva, debilidad o aparición de empeoramiento de la diabetes.
- Movimientos serpenteantes de la lengua, u otros movimientos incontrolados de la lengua, boca, mejillas, mandíbula que puede progresar a los brazos y a las piernas.

Otros efectos adversos comunicados con este medicamento son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Somnolencia
- Ansiedad

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Aumento de peso
- Aumento de apetito
- Contracciones musculares lentas o sostenidas
- Inquietud
- Contracciones musculares involuntarias
- Movimientos lentos, temblor
- Sedación
- Mareo
- Náuseas
- Cambio en el gusto
- Sensación de entumecimiento en la lengua o en la boca

- Saliva aumentada (babeo)
- Tirantez muscular
- Fatiga
- Aumento del nivel de proteínas del hígado.

Comunicación de efectos adversos

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

También puede comunicarlos a:

Información a profesionales y usuarios: 0800-222-7478

Sitio web: www.laboratorio-ariston.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede 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

RECORDATORIO

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

6.- CONSERVACION DE ARI 141

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30° C

7.- INFORMACION ADICIONAL

El principio activo es Asenapina

Cada comprimido sublingual de 5 mg contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 7,03 mg) 5,0 mg, Excipientes c.s.

Cada comprimido sublingual de 10 mg contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 14,06 mg) 10,0 mg, Excipientes c.s.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Presentaciones

ARI 141 5 mg: : Envases conteniendo 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, éstos dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

ARI 141 10 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, éstos dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farm
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento, Pdo. Morón

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DIAZ DE LIAÑO María Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



8. Proyecto de prospectos y/o información para el paciente.

ARI 141
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Composición:

Cada comprimido sublingual de 5 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 7,03 mg).....	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	57,93 mg
Crospovidona.....	5,0 mg
Sucralosa.....	2,90 mg
Croscarmelosa sódica.....	3,00 mg
Almidón de maíz.....	1,53 mg
Aerosil 200.....	1,80 mg
Esencia de ananá	1,27 mg
Laca Índigo carmín	0,04 mg
Estearato de magnesio.....	1,50 mg

Cada comprimido sublingual de 10 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 14,06 mg).....	10,0 mg
Lactosa monohidrato.....	115,86 mg
Crospovidona	10,00 mg
Saucralosa.....	5,80 mg
Croscarmelosa sódica.....	6,00 mg
Almidón de maíz.....	3,06 mg
Aerosil 200	3,60 mg
Esencia de ananá	2,54 mg
Laca índigo carmín	0,08 mg
Estearato de magnesio.....	3,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antipsicótico atípico. (Código ATC: N05AH)

INDICACIONES

Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, como monoterapia o adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio (DSM IV).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Como sucede con otros antipsicóticos atípicos, se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Asenapina. Se ha descrito que su eficacia en la esquizofrenia puede deberse a una combinación de efectos antagonistas sobre los receptores D2 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-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇; de la dopamina D₁, D₂, D₃ y D₄, adrenérgicos α 1 y α 2 e histamínicos H₁; y afinidad moderada por los receptores H₂. No presenta afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos.

Farmacocinética

Luego de la administración sublingual es rápidamente absorbida con una concentración plasmática máxima (T_{máx}) 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 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 a albúmina y la α 1-glicoproteína 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 C¹⁴, 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 sustrato 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.

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.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

La dosis recomendada es de 5 mg dos veces por día. En estudios controlados a corto plazo no se han demostrado beneficios adicionales con dosis de 10 mg dos veces al día, pero han determinado un claro incremento de ciertas reacciones adversas. No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día.

Trastorno bipolar I :

Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar

Monoterapia en adultos: La dosis inicial recomendada 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 adyuvante I con litio o valproato de sodio: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día cuando se administra como terapia adyuvante con litio o valproato. Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerancia en cada paciente, la dosis puede incrementarse a 10 mg dos veces al día.

No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día como terapia adyuvante con litio o valproato.

Si Asenapina se usa por períodos prolongados en desorden bipolar, el médico deberá periódicamente reevaluar los riesgos a largo plazo y los beneficios de la droga para cada paciente en particular.

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, Ari 141 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.

Forma de administración:

Los comprimidos de ARI 141 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 ARI 141 no deben ser triturados, masticados, ni tragados. Los pacientes no deben comer ni beber durante los 10 minutos siguientes a la administración.

CONTRAINDICACIONES

- Insuficiencia hepática grave.
- Hipersensibilidad conocida a la Asenapina o a cualquier componente del producto.
- Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y angioedema.

ADVERTENCIAS

1.- 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.

2.- Eventos adversos cerebrovasculares, en pacientes ancianos con psicosis relacionada a la demencia:

En estudios clínicos placebo controlados, de risperidona, aripiprazol y olanzapina, en pacientes ancianos con demencia, se encontró un incremento, con respecto al grupo placebo, en la incidencia de efectos adversos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio) incluyendo casos fatales.

3.- Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

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 hiperpirexia, 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 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.

4.- Disquinesia tardía:

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.

Dadas estas consideraciones, ARI 141 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 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.

5.- Hiperglucemia y diabetes mellitus:

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, incluyendo Asenapina, se ha reportado hiperglucemia y, en algunos casos, cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte. Estudios epidemiológicos sugieren un incremento de la incidencia de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. En consecuencia, pacientes con diabetes mellitus tratados con antipsicóticos deben ser regularmente monitoreados en busca de fallos en el control de glucemia. En pacientes con riesgo de diabetes mellitus (ej. : obesidad, antecedentes familiares) se deberá controlar la glucemia en ayunas antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo. Todos los pacientes deberán ser monitoreados en búsqueda de síntomas de hiperglucemia (ej.: polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). Ante la aparición de dichos síntomas deberá controlarse la glucemia en ayunas. En algunos casos la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

PRECAUCIONES

Aumento de peso:

Debido a que en estudios clínicos pre-marketing se ha observado un aumento significativo del peso corporal en los pacientes tratados con Asenapina, se recomienda llevar un control del mismo durante la administración del producto.

Reacciones de hipersensibilidad:

En algunos pacientes se han observado, inclusive luego de la primera dosis de Asenapina, las siguientes reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, hipotensión, taquicardia, inflamación de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea .

Hipotensión ortostática, síncope y otros efectos hemodinámicos:

La Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes, especialmente durante el período de titulación de la dosis, probablemente debido a sus propiedades antagonistas α_1 -adrenérgica. Estudios clínicos con pacientes con esquizofrenia, reportaron síncope en el 0,2 % de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de Asenapina vs. 0,3 % de los pacientes que recibieron placebo. Estudios clínicos con pacientes con manía bipolar, reportaron síncope en el 0,3 % de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de Asenapina vs. 0% de los pacientes que recibieron placebo.

La Asenapina debe ser administrada con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto del miocardio o isquemia , falla cardíaca o anomalías en la conducción), enfermedades cerebrovasculares, y condiciones que pueden predisponer a una hipotensión, por ej. deshidratación, hipovolemia y tratamientos con antihipertensivos. La Asenapina debe ser administrada con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que pueden inducir una hipotensión, bradicardia o depresión respiratoria o del sistema nervioso central. En estos pacientes, se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos y evaluar la posibilidad de reducir la dosis si se produce hipotensión.

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo Asenapina, se ha reportado leucopenia/neutropenia. Con otros agentes de la clase, también se han reportado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen, bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por

fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con Asenapina y la discontinuación del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos y síntomas. Se recomienda la discontinuación del tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000/\text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

Prolongación del intervalo QT: en estudios clínicos con pacientes con esquizofrenia, tratados con dosis de 5 a 20 mg de Asenapina dos veces al día, se ha observado un leve aumento en el intervalo QTc que va desde los 2 a los 5 mseg comparado con el placebo. Ningún paciente, experimentó incrementos de QTc ≥ 60 mseg (según medidas de referencia) ni QTc ≥ 500 mseg; tampoco se ha reportado Torsade de Pointes o cualquier otra reacción adversa asociada con el retraso en la polarización ventricular. Debe evitarse el uso combinado de Asenapina con drogas que prolongan el intervalo QTc incluyendo: antiarrítmicos clase 1 (quinidina, procainamida), antiarrítmicos clase 3 (amiodarona, sotalol), antipsicóticos (ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (gatifloxacina, moxifloxacina). Asimismo, debe evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en otras circunstancias que puedan aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con drogas que prolongan el intervalo QT, incluyendo bradicardia, hipocalcemia, hipomagnesemia o prolongación.

Hiperprolactinemia: 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.

Convulsiones: se han informado convulsiones en EL 0% y 0,3% de los pacientes tratados con Asenapina 5 mg y 10 mg, respectivamente. Como sucede con otros antipsicóticos, ARI 141 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.

Efectos sobre la capacidad cognitiva o motora: se ha informado somnolencia en asociación con el tratamiento con Asenapina, siendo transitoria y con una mayor incidencia durante la primera semana de tratamiento.

En estudios clínicos con pacientes con esquizofrenia, se ha reportado somnolencia en el 15 % y en el 13 % de los pacientes tratados con 5 mg y 10 mg de Asenapina dos veces al día, respectivamente, comparado con el 7 % de los pacientes que recibieron placebo. Mientras que, en estudios clínicos con pacientes con manía bipolar, se ha reportado somnolencia en el 24 % de los pacientes tratados con Asenapina (5-10 mg dos veces al día), comparado con el 6 % de los pacientes que recibieron placebo. La somnolencia conduce a la discontinuación del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes tratados.

Dado que la Asenapina tiene el potencial de disminuir la capacidad psicomotora, los pacientes deberán abstenerse de operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles, hasta que conozcan su susceptibilidad personal al fármaco.

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central.

Se recomienda precaución cuando se administra ARI 141 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.

Suicidio: 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.

Disfagia: la dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociados con el uso de drogas antipsicóticas.

La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. ARI 141 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.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: 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.

Abuso y dependencia: 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 ARI 141.

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

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo Asenapina) durante el tercer trimestre del embarazo se encuentran en riesgo de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia. En recién nacidos de madres tratadas con antipsicóticos durante

el tercer trimestre se ha reportado: agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastornos alimenticios. Estas complicaciones han sido de distinta severidad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autoalimentados, en otros se ha requerido de cuidado intensivo neonatal y hospitalización prolongada. Por este motivo, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los neonatos.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Lactancia: No deberá administrarse durante la lactancia. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

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

Uso geriátrico: los estudios clínicos realizados en pacientes con esquizofrenia o manía bipolar, no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos que permita determinar si la respuesta fue similar entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes. No obstante no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Se debe considerar la presencia de múltiples factores que incrementan la respuesta farmacodinámica a Asenapina y que pueden ocasionar una menor tolerabilidad o hipotensión ortostática en este grupo etario. Por lo tanto se recomienda realizar un cuidadoso monitoreo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

1.- Interacciones clínicamente importantes con Asenapina

Nombre del fármaco concomitante	Fundamento	Recomendación clínica
Drogas antihipertensivas	Debido a su antagonismo α 1-adrenérgico con potencial para inducir hipotensión, Asenapina puede mejorar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.	Vigilar la presión arterial y ajustar dosificación del fármaco antihipertensivo en consecuencia.
Inhibidores fuertes de CYP1A2 (ej: fluvoxamina)	Asenapina es metabolizada por el CYP1A2. Un incremento marginal a la exposición a Asenapina se observó cuando Asenapina es usada con fluvoxamina administrada 25 mg dos veces por día. No obstante, la dosis ensayada de fluvoxamina fue subóptima Es de esperar que la dosis terapéutica completa de fluvoxamina es produzca un aumento mayor en las concentraciones en la exposición a	Puede ser necesaria la reducción de la dosis de Asenapina basada en la respuesta clínica.

	Asenapina.	
Sustratos CYP2D6 e inhibidores (ej: paroxetina)	Asenapina puede potenciar los efectos inhibitorios de paroxetina sobre su propio metabolismo. El uso concomitante de paroxetina con Asenapina aumenta la exposición a paroxetina por 2 veces en comparación con el uso de paroxetina sola .	Reducir la dosis de paroxetina a la mitad cuando se usa concomitantemente con Asenapina.

2.- Interacciones no clínicamente importantes con Asenapina

No es necesario ajuste de la dosis de Asenapina cuando se administra juntamente con paroxetina, imipramina, cimetidina, valproato, litio, o inductores de CYP3A4 (ej: carbamacepina, fenitoína, rifampicina.

La co-administración de ácido valproico y litio con Asenapina no altera los niveles plasmáticos de las mismas.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo) en la esquizofrenia fueron: Acatisia, hipoestesia oral y somnolencia.

El perfil de seguridad de Asenapina in el tratamiento de mantenimiento de esquizofrenia fue similar al visto en el tratamiento agudo.

Las reacciones adversas más comunes reportadas ($\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo) con monoterapia en el tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I en adultos fueron somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales (distintos de acatisia) y aumento de peso.

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 que condujeron a la discontinuación del tratamiento, afectaron al 9 % de los pacientes con esquizofrenia tratados con Asenapina (vs. el 10 % de los pacientes del grupo placebo), no habiéndose encontrado efectos adversos propios de la droga asociados con la discontinuación. Por otro lado, las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento con Asenapina en pacientes con manía bipolar fueron: ansiedad e hipoestesia, afectando al 10 % de los pacientes tratados con Asenapina (vs. el 6 % de los pacientes del grupo placebo).

Con una incidencia $\geq 2\%$ y superior a placebo se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Cardiovasculares: hipertensión.

Gastrointestinales: constipación, sequedad bucal, hipoestesia oral, hipersecreción salivar, disconfort estomacal, vómitos, dispepsia.

Metabólicos y nutricionales: incremento del apetito, incremento de peso.

Músculo- esqueléticos y tejido conectivo: artralgia, dolor de las extremidades.

Neurológicos: acatisia, mareos, síntomas extrapiramidales (excluyendo acatisia), somnolencia, disgeusia, cafalea.

Psiquiátricos: insomnio, ansiedad, depresión.

Otros: fatiga, irritabilidad.

Distonía: durante los primeros días de tratamiento, en individuos susceptibles, pueden ocurrir síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas. Los síntomas incluyen: espasmos de los músculos del cuello que puede progresar hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o profusión de la lengua. Dichos síntomas son más frecuentes con dosis altas.

Síntomas extrapiramidales: en estudios placebo controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales excluyendo la acatisia fue del 10 % (vs. 7 % con placebo) en pacientes con esquizofrenia y de 7 % (vs. 2%) en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, respectivamente.

Cambio en los parámetros de laboratorio: el tratamiento con Asenapina se puede asociar con un incremento leve de la glucemia en ayunas.

En estudios clínicos placebo controlados no se han observado cambios significativos en el colesterol total o los triglicéridos en ayunas, ni en los niveles de rpolactina.

Frecuentemente se han observado aumentos transitorios y asintomáticos de las transaminasas hepáticas (ALT y AST), principalmente al comienzo del tratamiento.

Otros efectos adversos:

- Durante la evaluación de Asenapina pre-comercialización se han reportado asimismo los siguientes eventos adversos: trombocitopenia, anemia, taquicardia, bloqueo de la rama transitorio, desórdenes en la acomodación, glosodinia, edema de la lengua, reacciones idiosincráticas a la droga, hiponatremia, disartria.
- Inmediatamente después de la administración de Asenapina puede presentarse hipoestesia oral y/o parestesia oral que se resuelven usualmente en el lapso de una hora.
- Ha habido reportes post-comercialización de serias reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Asenapina, incluyendo anafilaxia, angioedema, edema faríngeo y de lengua. Asimismo, se han observado reacciones en el sitio de administración, principalmente en el área sublingual, incluyendo úlceras orales, ampollas, descamación e inflamación. Ocasionalmente, la ocurrencia de estas reacciones condujo a la discontinuación del tratamiento.

SOBREDOSIFICACION

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.

PRESENTACIONES

ARI 141 5 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, éstos dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

ARI 141 10 mg: Envases conteniendo 10, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos sublinguales, éstos dos últimos de USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° C y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

Fecha última revisión:/...../.....



anmat

DIAZ DE LIAÑO María Cristina
CUIL 27064187215



anmat

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Página 1 de 1

**ARI 141
ASENAPINA 10,0 MG
COMPRIMIDOS SUBLINGUALES**

-ENVASE PRIMARIO-

Texto del Envase primario

**ARI 141
ASENAPINA 10,0 MG
Comprimidos sublinguales
Química Ariston S.A.I.C.
Lote N°
Vencimiento:**



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954**



**BESSER Omar Luis
Apoderado
QUIMICA ARISTON SAICIF
30501257954**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 1 de 1



Página 1 de 1

**ARI 141
ASENAPINA 5,0 MG
COMPRIMIDOS SUBLINGUALES
-ENVASE PRIMARIO-**

Texto del Envase primario

**ARI 141
ASENAPINA 5,0 MG
Comprimidos sublinguales
Química Ariston S.A.I.C.
Lote N°
Vencimiento:**



**DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
DIRECTORA TECNICA
QUIMICA ARISTON SAIC
30501257954**



**BESSER Omar Luis
Apoderado
QUIMICA ARISTON SAICIF
30501257954**

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Página 1 de 1

Proyecto de rótulos:

**ARI 141 5 mg
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos sublinguales.

FÓRMULA:

Cada comprimido sublingual de 5 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 7,03 mg).....	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	57,93 mg
Crospovidona.....	5,0 mg
Sucralosa.....	2,90 mg
Croscarmelosa sódica.....	3,00 mg
Almidón de maíz.....	1,53 mg
Aerosil 200.....	1,80 mg
Esencia de ananá	1,27 mg
Laca índigo carmín	0,04 mg
Estearato de magnesio.....	1,50 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para envases de 30 y 60 comprimidos sublinguales.

Proyecto de rótulos:

ARI 141 5 mg
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales

Venta bajo receta *archivada*

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Cada comprimido sublingual de 5 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 7,03 mg).....	5,0 mg
Lactosa monohidrato.....	57,93 mg
Crospovidona.....	5,0 mg
Sucralosa.....	2,90 mg
Croscarmelosa sódica.....	3,00 mg
Almidón de maíz.....	1,53 mg
Aerosil 200.....	1,80 mg
Esencia de ananá	1,27 mg
Laca índigo carmín	0,04 mg
Estearato de magnesio.....	1,50 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 comprimidos sublinguales.

Proyecto de rótulos:

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



Proyecto de rótulos:

ARI 141 10 mg
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos sublinguales.

FÓRMULA:

Cada comprimido sublingual de 10 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 14,06 mg).....	10,0 mg
Lactosa monohidrato.....	115,86 mg
Crospovidona	10,00 mg
Saucralosa.....	5,80 mg
Croscarmelosa sódica.....	6,00 mg
Almidón de maíz.....	3,06 mg
Aerosil 200	3,60 mg
Esencia de ananá	2,54 mg
Laca índigo carmín	0,08 mg
Estearato de magnesio.....	3,00 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para envases de 30 y 60 comprimidos sublinguales.

Proyecto de rótulos:

**ARI 141 10 mg
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos. (USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO)

Cada comprimido sublingual de 10 mg de Asenapina contiene:

Asenapina (como Asenapina maleato 14,06 mg).....	10,0 mg
Lactosa monohidrato.....	115,86 mg
Crospovidona	10,00 mg
Saucralosa.....	5,80 mg
Croscarmelosa sódica.....	6,00 mg
Almidón de maíz.....	3,06 mg
Aerosil 200	3,60 mg
Esencia de ananá	2,54 mg
Laca índigo carmín	0,08 mg
Estearato de magnesio.....	3,00 mg

Vencimiento:

Nº de lote:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 ° C y 30°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: María Cristina Díaz de Liaño - Farmacéutica.

QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

O'Connor 555/559 (1706) Villa Sarmiento. Pdo. Morón

Pcia. de Buenos Aires.

El mismo rótulo se repite para envases de 1000 comprimidos sublinguales.



DIAZ DE LIAÑO Maria Cristina
CUIL 27064187215



QUIMICA ARISTON S.A.I.C.I.F.
CUIT 30501257954
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

27 de diciembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 14078

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58242

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000069-15-9

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ASENAPINA 5 mg COMO ASENAPINA MALEATO 7,03 mg - COMPRIMIDO SUBLINGUAL

644768

ASENAPINA 10 mg COMO ASENAPINA MALEATO 14,06 mg - COMPRIMIDO SUBLINGUAL

644771


anmat

SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

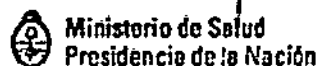
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Caballito 2 de 1

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



Buenos Aires, 26 DE DICIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 14078

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58242

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: QUIMICA ARISTON S.A.I.C.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6283

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: ARI 141

Nombre Genérico (IFA/s): ASENAPINA

Concentración: 5 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO SUBLINGUAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 • <http://www.anmat.gov.ar> • República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ASENAPINA 5 mg COMO ASENAPINA MALEATO 7,03 mg

Excipiente (s)

LACTOSA MONOHIDRATO 57,93 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 5 mg NÚCLEO 1
SUCRALOSA 2,9 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 3 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 1,53 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO 1,8 mg NÚCLEO 1
ESENCIA DE ANANA 1,27 mg NÚCLEO 1
LACA ALUMINICA DE AZUL DE INDIGOTINA (CI=73015) 0,04 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,5 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER X 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 CAJA DE 10 COMP SUBL. CONTENIENDO 1 BLISTER DE 10 COMP.

1 CAJA DE 30 COMP SUBL. CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 60 COMP SUBL. CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 500 (UEH)COMP SUBL. CONTENIENDO 50 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 1000(UEH) COMP SUBL. CONTENIENDO 100 BLISTERS DE 10 COMP.

Presentaciones: 10, 30, 60, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AH05

Acción terapéutica: PSICOLÉPTICOS

Vía/s de administración: SUBLINGUAL

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV). Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, como monoterapia o adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio (DSM IV).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/2014	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/2014	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/2014	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: ARI 141

Nombre Genérico (IFA/s): ASENAPINA

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO SUBLINGUAL

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ASENAPINA 10 mg COMO ASENAPINA MALEATO 14,06 mg

Excipiente (s)

LACA ALUMINICA DE AZUL DE INDIGOTINA (CI=73015) 0,08 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 115,86 mg NÚCLEO 1
CROSPROVIDONA 10 mg NÚCLEO 1
SUCRALOSA 5,8 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 6 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL (AEROSIL 200) 3,6 mg NÚCLEO 1
ALMIDON DE MAIZ 3,06 mg NÚCLEO 1
ESENCIA DE ANANA 2,54 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR) INACTÍNICO

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 CAJA DE 10 COMP SUBL. CONTENIENDO 1

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



BLISTER DE 10 COMP.

1 CAJA DE 30 COMP SUBL. CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 60 COMP SUBL. CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 500 (UEH)COMP SUBL. CONTENIENDO 50 BLISTERS DE 10 COMP.

1 CAJA DE 1000(UEH) COMP SUBL. CONTENIENDO 100 BLISTERS DE 10 COMP.

Presentaciones: 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 10

Periodo de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N05AH05

Acción terapéutica: PSICOLÉPTICOS

Vía/s de administración: SUBLINGUAL

Indicaciones: Tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV). Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el Trastorno Bipolar I, como monoterapia o adyuvante del tratamiento con litio o valproato de sodio (DSM IV).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

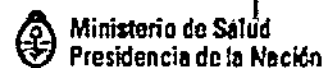
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Céspedes 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/14	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/2014	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA ARISTON S.A.I.C.	6526/2014	O'CONNOR 555, VILLA SARMIENTO	DOMINGO FAUSTINO SARMIENTO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000069-15-9

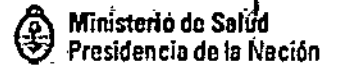
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1261AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Edificio Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA