



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

DISPOSICIÓN N° 4514

BUENOS AIRES, 16 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006638-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones INVESTI FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de al menos un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4514

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

5. Que por Expediente N° 1-47-6638-12-1- la firma INVESTI FARMA S.A. presentó un Plan de Gestión de Riesgo que deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4514

especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial IF-4282 y nombre/s genérico/s LURASIDONA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por INVESTI FARMA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III

§



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

DISPOSICIÓN N° 4514

de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación 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, y presentar el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

S,
ARTICULO 6º- Establécese que la firma INVESTI FARMA S.A. deberá cumplir el Plan de gestión de Riesgo, que deberá ser aprobado por el Departamento de farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

X
M



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 4514

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-006638-12-1

DISPOSICIÓN N°: **4514**

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



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL
inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 5 1 4**

Nombre comercial: IF-4282.

Nombre/s genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ALVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. JOSE E. RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: IF-4282 40.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV).

Concentración/es: 40 mg de LURASIDONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.18 mg,



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

4514

TRIACETINA 0.36 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4.8 mg, ALMIDON
PREGELATINIZADO 8 mg, HIPROMELOSA 8.06 mg, MANITOL 98.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. CONSERVAR EN SU
ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IF-4282 80.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV).

Concentración/es: 80 mg de LURASIDONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.4 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.36 mg,

Handwritten signature and initials



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

TRIACETINA 0.72 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9.6 mg, ALMIDON
PREGELATINIZADO 16 mg, HIPROMELOSA 16.12 mg, MANITOL 196.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. CONSERVAR EN SU
ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

4514


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





2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

4514

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



4514



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

IF-4282 40
LURASIDONA
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Lurasidona Clorhidrato 40,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado 8,00 mg; Croscarmelosa sódica 4,80 mg; Hipromelosa 5,60 mg; Estearato de magnesio 3,20 mg; Manitol 98,40 mg; Hipromelosa 2,46 mg; Dióxido de titanio 1,18 mg; Triacetina 0,36 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

**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: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

INVESTI

45 14



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 15 comprimidos recubiertos.

IF-4282 80
LURASIDONA
Comprimidos recubiertos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto contiene: Lurasidona Clorhidrato 80,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado 16,00 mg; Croscarmelosa sódica 9,60 mg; Hipromelosa 11,20 mg; Estearato de magnesio 6,40 mg; Manitol 96,80 mg; Hipromelosa 4,92 mg; Dióxido de titanio 2,36 mg; Triacetina 0,72 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

**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: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA

4514



INVESTI

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

IF-4282
LURASIDONA
Comprimidos recubiertos
Via oral

FÓRMULA

IF-4282 40

Cada comprimido recubierto contiene: Lurasidona Clorhidrato 40,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado 8,00 mg; Croscarmelosa sódica 4,80 mg; Hipromelosa 5,60 mg; Estearato de magnesio 3,20 mg; Manitol 98,40 mg; Hipromelosa 2,46 mg; Dióxido de titanio 1,18 mg; Triacetina 0,36 mg.

IF-4282 80

Cada comprimido recubierto contiene: Lurasidona Clorhidrato 80,00 mg. Excipientes: Almidón pregelatinizado 16,00 mg; Croscarmelosa sódica 9,60 mg; Hipromelosa 11,20 mg; Estearato de magnesio 6,40 mg; Manitol 196,80 mg; Hipromelosa 4,92 mg; Dióxido de titanio 2,36 mg; Triacetina 0,72 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05A

INDICACIONES

IF-4282 está indicado para el tratamiento de la esquizofrenia (DSM IV).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Si bien se desconoce el mecanismo de acción de lurasidona, se cree que su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia se debe a su acción antagonista combinada sobre los receptores centrales de dopamina tipo 2 (D2) y serotonina tipo 2A (5HT2A).

Lurasidona presenta antagonismo de muy alta afinidad sobre los receptores de dopamina D2 y los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), 5-HT2A y 5-HT7; antagonismo de afinidad moderada sobre los receptores adrenérgicos α -2C; agonismo parcial sobre los receptores de serotonina 5-HT1A y antagonismo sobre los receptores adrenérgicos α -2A. Lurasidona presenta afinidad leve o nula por los receptores histaminérgicos H1 y muscarínicos M1.

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA

45 14



INVESTI

Farmacocinética: la actividad de lurasidona se debe principalmente al compuesto madre. La farmacocinética de lurasidona es proporcional a la dosis en un rango diario total de 20 mg a 160 mg. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en el plazo de los 7 días posteriores al comienzo del tratamiento.

Tras la absorción (se estima que se absorbe del 9% al 19% de la dosis administrada), las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en aproximadamente 1 a 3 horas. El volumen de distribución aparente es de 17,2 litros. Lurasidona se une en más del 99% a proteínas plasmáticas. La administración conjunta con alimentos puede elevar los valores medios del AUC y de la C_{máx} de lurasidona al doble y el triple, respectivamente. Lurasidona se metaboliza principalmente a través de la CYP3A4. Las principales vías de biotransformación son la N-desalquilación oxidativa, la hidroxilación y la S-oxidación. Lurasidona se metaboliza en dos metabolitos activos y dos metabolitos inactivos principales. La vida media de eliminación promedio es de 18 horas.

De la dosis de lurasidona administrada, aproximadamente un 80% se excreta en heces y un 9% en orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de IF-4282 es de 40 mg una vez al día, con los alimentos. No se requiere ajuste de la dosis inicial.

Lurasidona ha demostrado ser efectiva en un rango de dosis entre 40mg y 160mg por día.

La dosis máxima recomendada es de 160mg/día.

Insuficiencia Renal:

En caso de insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 a 50 ml/min.) o severa (clearance de creatinina <30 ml/min.), se recomienda una dosis inicial de 20mg. La dosis en estos pacientes no debe superar los 80mg/día.

Insuficiencia Hepática:

Se deberá ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh= 7 a 9) o en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh=10 a 15). La dosis inicial recomendada será de 20mg. En los casos de insuficiencia hepática moderada no se deberán superar los 80mg/día y en los casos de insuficiencia hepática severa, no exceder los 40mg/día.

La eficacia del tratamiento con Lurasidona, para el tratamiento de la esquizofrenia, fue establecida en ensayos clínicos en adultos, durante 6 semanas.

Ajuste de dosis con drogas concomitantes:

Uso concomitante con inhibidores del CYP3A4: Se recomienda una dosis inicial de 20mg/día. La dosis de lurasidona no debe exceder los 80mg/día en combinación con inhibidores moderados de la CYP3A4 como el diltiazem. Lurasidona NO debe ser coadministrada con fuertes inhibidores de la CYP3A4 (por Ej.: ketoconazol).

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA

INVESTI

4514



Uso concomitante con inductores del CYP3A4: Se recomienda una dosis inicial de 20mg/día. Lurasidona NO debe administrarse junto a fuertes inductores del a CYP3A4 (por Ej.: rifampicina)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de lurasidona o a cualquiera de los componentes de la formulación. No debe administrarse IF-4282 junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol) ni con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., rifampicina).

ADVERTENCIAS

En estudios realizados con antipsicóticos en sujetos ancianos con psicosis relacionada con demencia, se observó una mayor incidencia de reacciones adversas cerebrovasculares (accidentes cerebrovasculares y accidentes isquémicos transitorios), incluidos casos fatales, en comparación con los sujetos tratados con un placebo. IF-4282 no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Se ha observado un incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia

Síndrome Neuroleptico Maligno (SNM)

Se han informado casos de "síndrome neuroleptico maligno" (SNM), asociados al uso de antipsicóticos, incluido lurasidona. Los síntomas del SNM incluyen hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado e inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y arritmia cardíaca), También puede presentarse: aumento de la creatinin-fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda.

No existe un consenso general acerca de los regímenes específicos de tratamiento farmacológico del SNM. De diagnosticarse un SNM deberá interrumpirse inmediatamente el antipsicótico, instalar un tratamiento sintomático intensivo del síndrome y de cualquier problema médico grave concomitante para el cual existan tratamientos específicos.

De necesitar el paciente tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse del SNM, la posibilidad de reanudar el tratamiento farmacológico debe ser considerada con prudencia. En caso de reanudar el tratamiento, el paciente debe ser cuidadosamente supervisado.

Diskinesia Tardía (DT)

En pacientes tratados con antipsicóticos puede presentarse diskinesia tardía (DT), un síndrome con movimientos diskinéuticos e involuntarios potencialmente irreversibles. Si bien se cree que el riesgo de desarrollar diskinesia tardía y la probabilidad de que sea irreversible aumentan a medida que se prolonga el tratamiento y aumenta la dosis acumulativa total de los antipsicóticos administrados, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menos frecuencia, después de periodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas.

No hay un tratamiento conocido para los casos comprobados de diskinesia tardía, aunque se puede producir una remisión total o parcial del síndrome con la interrupción del antipsicótico. No está aprobado el

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - FIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



tratamiento con antipsicóticos en sí puede inhibir, total o parcialmente, los signos y los síntomas del síndrome; por lo tanto, es posible que enmascare el proceso subyacente. No se conoce el efecto que la inhibición sintomática tiene en la evolución del síndrome a largo plazo.

Sobre la base de estas consideraciones, IF-4282 debe recetarse de manera que minimice la incidencia de diskinesia tardía en la mayor medida posible, administrando la mínima dosis posible durante un período lo más breve que sea posible, que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad del tratamiento continuo debe ser reevaluada periódicamente.

De presentarse signos y síntomas de diskinesia tardía se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. No obstante, algunos pacientes pueden necesitar continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Cambios Metabólicos

El uso de antipsicóticos atípicos se ha asociado con cambios metabólicos que pueden aumentar el riesgo cardiovascular/cerebrovascular. Estos cambios metabólicos incluyen hiperglucemia, dislipidemia y aumento de peso. Si bien se ha demostrado que todos los fármacos de la clase producen cambios metabólicos, cada uno presenta su propio perfil específico de riesgos.

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, se ha informado hiperglucemia, en algunos casos, extrema y asociada con cetoacidosis, muerte o coma hiperosmolar.

Tanto los pacientes con un diagnóstico establecido como los que presentan factores de riesgo para diabetes mellitus (p. ej., obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que comienzan un tratamiento con antipsicóticos atípicos deben controlar regularmente sus niveles plasmáticos de glucosa prestando atención a la aparición de síntomas de hiperglucemia (polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad). En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve al interrumpir la administración del antipsicótico atípico; no obstante, algunos pacientes debieron continuar el tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del antipsicótico.

Se han observado alteraciones en los niveles de lípidos en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos.

Se han observado casos de aumento de peso en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Se recomienda el control clínico del peso.

Hiperprolactinemia

Al igual que otros fármacos antagonistas de los receptores de dopamina D2, lurasidona puede aumentar los niveles de prolactina. La hiperprolactinemia puede inhibir la GnRH hipotalámica, lo que puede tener como consecuencia una reducción en la secreción de gonadotropinas hipofisarias. A su vez, esto puede inhibir la función reproductiva al deteriorar la esteroidogénesis gonadal, tanto en pacientes de sexo femenino como masculino. Se han informado episodios de galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes que reciben fármacos que elevan los niveles de prolactina. Cuando está asociada con el hipogonadismo, la hiperprolactinemia prolongada puede producir una disminución de la densidad ósea, tanto en pacientes de sexo femenino como masculino. El aumento

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECCIÓN TÉCNICA

en los niveles de prolactina fue mayor en pacientes de sexo femenino y fue proporcional a las dosis administradas.

Cambios Hematológicos

Se han informado casos de leucocitopenia/neutropenia durante el tratamientos con antipsicóticos. Con otros fármacos de la misma clase, se han informado episodios de agranulocitosis (incluidos casos mortales). Los posibles factores de riesgo para leucocitopenia/neutropenia incluyen: un recuento bajo preexistente de glóbulos blancos y antecedentes de leucocitopenia/neutropenia inducida por fármacos; en estos casos se deben realizar hemogramas completos frecuentes durante los primeros meses del tratamiento, y la administración de lurasidona deberá interrumpirse ante el primer signo de disminución de glóbulos blancos.

Los pacientes con neutropenia deben ser cuidadosamente supervisados para controlar la aparición de fiebre u otros signos o síntomas de infección, y deben ser tratados de inmediato ante la manifestación de dichos signos o síntomas. Los pacientes con neutropenia grave (recuento absoluto de neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) deben interrumpir el tratamiento con lurasidona y someterse a un seguimiento del recuento de glóbulos blancos hasta lograr la recuperación.

Hipotensión Ortostática y Síncope

Lurasidona puede causar hipotensión ortostática, debido a que es un antagonista del receptor α 1-adrenérgico.

IF-4282 se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular comprobada (p. ej., insuficiencia cardíaca, antecedentes de infarto de miocardio, isquemia, o anomalías en el sistema de conducción eléctrica del corazón), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predisponen a los pacientes a la hipotensión (p. ej., deshidratación, hipovolemia y tratamiento con antihipertensivos). En los pacientes vulnerables a la hipotensión, se debe considerar el control de las constantes vitales ortostáticas.

Convulsiones

Al igual que otros antipsicóticos, lurasidona se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con afecciones que disminuyen el umbral convulsivo (ej., demencia tipo Alzheimer). Las afecciones que disminuyen el umbral convulsivo pueden ser más predominantes en los pacientes de 65 años o mayores.

Alteraciones Cognitivas y Habilidades Motrices

Al igual que otros antipsicóticos, lurasidona tiene el potencial de interferir con las habilidades motrices.

Se han informado episodios de somnolencia con el uso de lurasidona. Se debe advertir a los pacientes acerca de operar maquinarias peligrosas; incluidos automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento con IF-4282 no los afecta de manera adversa.

Alteración de la regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad para alterar el mecanismo por el cual el organismo reduce la temperatura corporal. Se recomienda una atención apropiada cuando se les receta IF-4282

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA-FISIQUIMICA
DIRECTORA TÉCNICA



a los pacientes que se someterán a situaciones que pueden ocasionar aumentos en la temperatura corporal, p. ej., ejercicio vigoroso, exposición al calor extremo, administración concomitante de anticolinérgicos o exposición a la deshidratación.

Suicidio

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a la psicosis; por lo tanto, el tratamiento farmacológico debe ir acompañado de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. IF-4282 se debe recetar en la menor cantidad de comprimidos posible, de acuerdo con un correcto manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

Disfagia

La aspiración y la falta de motilidad esofágica se han asociado con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbimortalidad en los pacientes ancianos, en particular, en los que padecen demencia tipo Alzheimer. IF-4282 no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia; asimismo, no debe utilizarse en pacientes con riesgo de padecer neumonía por aspiración.

PRECAUCIONES

Embarazo: Embarazo categoría B.

No se han realizado estudios adecuados ni bien controlados de lurasidona en mujeres embarazadas. Los neonatos expuestos a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo se encuentran en riesgo de manifestar síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia después del parto. Se han informado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, disnea y trastornos alimentarios en estos neonatos. Estas complicaciones se presentaron variadas en cuanto a la gravedad; si bien en algunos casos, los síntomas fueron autolimitados, en otros, los neonatos necesitaron internación en terapia intensiva y hospitalización prolongada.

No se debe utilizar lurasidona durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el posible riesgo para el feto.

Lactancia: Lurasidona se excreta en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si lurasidona o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Las mujeres que reciben tratamiento con lurasidona deben considerar el amamantamiento únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para su hijo.

Uso en pediatría: No se han establecido la eficacia ni la seguridad del uso de este medicamento en los pacientes pediátricos.

Uso geriátrico: No se requiere ajuste de dosis en los pacientes ancianos. Lurasidona no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia

Insuficiencia renal: En caso de insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30 a 50 ml/min.) o severa (clearance de creatinina <30 ml/min.), se recomienda una dosis inicial de 20mg. La dosis en estos pacientes no debe superar los 80mg/día.

INVESTI FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



4514



Insuficiencia hepática: Se deberá ajustar la dosis en casos de insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child-Pugh= 7 a 9) o en insuficiencia hepática severa (Child-Pugh=10 a 15). La dosis inicial recomendada será de 20mg. En los casos de insuficiencia hepática moderada no se deberán superar los 80mg/día y en los casos de insuficiencia hepática severa, no exceder los 40mg/día.

Interacciones medicamentosas: Debido a la acción de lurasidona sobre el sistema nervioso central, deberá observarse precaución cuando se lo utilice en combinación con otros fármacos de acción central o con alcohol.

Lurasidona no es un sustrato de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ni CYP2E1. Esto sugiere que es improbable que se produzcan interacciones cuando se administra con fármacos inhibidores o inductores de estas enzimas.

Ketoconazol y rifampicina: Lurasidona es metabolizado predominantemente por la CYP3A4; se han observado interacciones cuando se administra con inhibidores o inductores potentes y moderados de esta enzima, por lo que ni ketoconazol ni rifampicina deberán administrarse conjuntamente con lurasidona.

Diltiazem: No deben superarse los 40 mg/día de lurasidona cuando se administre conjuntamente con diltiazem.

Litio: No se requiere ajuste de la dosis de litio cuando se administra juntamente con lurasidona.

Potencial de abuso:

Lurasidona no ha sido estudiado sistemáticamente en seres humanos para comprobar su potencial de abuso o su capacidad para inducir tolerancia o dependencia física. Los pacientes deben ser evaluados minuciosamente para detectar antecedentes de abuso de drogas, y dichos pacientes deben ser observados con atención para detectar posibles signos de que están utilizando lurasidona de manera indebida o de que están abusando del uso del medicamento (por ejemplo, desarrollo de tolerancia al fármaco, comportamiento de búsqueda de fármacos, aumentos en la dosis).

Farmacovigilancia: Como es habitual en los medicamentos de reciente comercialización, lurasidona se encuentra incorporado dentro de un plan de farmacovigilancia

REACCIONES ADVERSAS

Los siguientes eventos adversos se observaron con el uso de lurasidona, aunque no haya podido establecerse fehacientemente la responsabilidad de la droga como causante de los mismos.

Las reacciones observadas con una incidencia $\geq 5\%$ y con una tasa de al menos el doble que la observada con el uso de placebo fueron somnolencia, acatisia, náuseas, temblor parkinsoniano y agitación.

Las reacciones adversas observadas con una incidencia $\geq 2\%$ en pacientes tratados con lurasidona y observadas con una tasa mayor a la observada con el uso de placebo fueron:

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



4514



Trastornos digestivos: Náuseas, vómitos, dispepsia, hipersecreción salival.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: Cansancio.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Lumbalgia

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia (incluye hipersomnia, hipersomnolencia, sedación y somnolencia), acatisia, temblor parkinsoniano (incluye bradicinesia, rigidez en rueda dentada, babeo, trastorno extrapiramidal, hipocinesia, rigidez muscular, temblor parkinsoniano, retraso psicomotor y temblor), distonía (incluye distonía, crisis oculógira, distonía oromandibular, espasmo lingual, tortícolis y trismo), mareos.

Trastornos psiquiátricos: insomnio, agitación, ansiedad, inquietud.

Anomalías en los análisis de laboratorio: el uso de lurasidona se asoció con un aumento relacionado con la dosis de las concentraciones de prolactina.

Cambios en los ECG: en los pacientes tratados con lurasidona, no se informaron prolongaciones del intervalo QT, después del inicio, que superaran los 500 ms. No se observaron casos de *Torsade des Pointes* ni de otras arritmias cardíacas graves en el programa de estudios clínicos previos a la comercialización.

Otras reacciones adversas observadas con el uso de lurasidona previo a la comercialización: Las reacciones adversas enumeradas son las que pueden tener relevancia clínica y las posiblemente relacionadas con el fármaco por motivos farmacológicos o de otro tipo. Si bien los siguientes eventos adversos se observaron con el uso de lurasidona, no ha podido establecerse fehacientemente la responsabilidad de la droga como causante de los mismos.

Las reacciones aparecen en orden de frecuencia descendente, de acuerdo con las siguientes definiciones: las que se producen en al menos 1/100 pacientes (frecuentes), las que se producen en 1/100 a 1/1000 pacientes (infrecuentes) y las que se producen en menos de 1/1000 pacientes (raras).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático. Infrecuentes: anemia; raros: leucocitopenia, neutropenia.

Trastornos cardíacos. Frecuentes: taquicardia; infrecuentes: bloqueo aurículoventricular de primer grado, angina de pecho, bradicardia.

Trastornos auditivos y laberínticos. Infrecuentes: vértigo.

Trastornos oculares. Frecuentes: vista borrosa.

Trastornos digestivos. Frecuentes: dolor abdominal, diarrea; infrecuentes: gastritis, disfagia.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración. Raros: muerte súbita.

Valores de laboratorio: Frecuentes: aumento en los niveles de creatin-fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés).

Trastornos metabólicos y nutricionales. Frecuentes: disminución del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. Raros: rabdomiólisis.

Trastornos del sistema nervioso. Infrecuentes: diskinesia tardía, accidente cerebrovascular, disartria, síncope; raros: síndrome neuroléptico maligno, convulsiones.

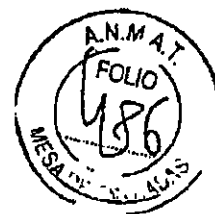
INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECCIÓN TÉCNICA



INVESTI

45 14



Trastornos psiquiátricos. Infrecuentes: sueños anormales, ataques de pánico, trastornos del sueño; raros: comportamiento suicida.

Trastornos renales y urinarios. Infrecuentes: disuria; raros: insuficiencia renal.

Trastornos del aparato reproductor y mamarios. Infrecuentes: amenorrea, dismenorrea; raros: hipertrofia mamaria, mastalgia, galactorrea, disfunción eréctil.

Trastornos de los tejidos cutáneos y subcutáneos. Frecuentes: exantema, prurito; raros: angioedema.

Trastornos vasculares. Infrecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática.

Sobredosificación: Se ha reportado un caso de sobredosis con lurasidona con dosis de aproximadamente 560 mg. El paciente se recuperó sin secuelas y reanudó el tratamiento con lurasidona durante dos meses más.

No hay un antídoto específico contra lurasidona, por lo tanto, en caso de sobredosis, se deben aplicar las correspondientes medidas de apoyo y se debe supervisar y controlar estrechamente al paciente hasta su recuperación.

La monitorización cardiovascular se debe comenzar de inmediato y debe incluir monitorización electrocardiográfica continua para comprobar la presencia de posibles arritmias. Si se administra un tratamiento antiarrítmico, la disopiramida, la procainamida y la quinidina, en teoría, presentan riesgos de efectos aditivos en la prolongación del intervalo QT cuando se las administra a pacientes con una sobredosis aguda de lurasidona. De manera similar, las propiedades alfa-bloqueantes del bretilio pueden ser aditivas con las de lurasidona, lo que puede tener como consecuencia una hipotensión problemática. La hipotensión y la insuficiencia circulatoria deben tratarse tomando las medidas correctas. No se deben utilizar epinefrina, dopamina ni otros simpaticomiméticos con actividad beta-agonista, debido a que la estimulación beta-adrenérgica puede empeorar la hipotensión en el marco de un bloqueo alfa-adrenérgico inducido por lurasidona. En caso de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar anticolinérgicos.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: Luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valoración del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de droga ingerida y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: Vómito provocado o lavado gástrico, carbón activado, purgante salino (45 a 60 minutos luego del C.A.), hemodiálisis. Antídotos específicos, si existen. La posibilidad de obnubilación, convulsiones o reacciones dísticas de la cabeza y del cuello después de una sobredosis puede crear un riesgo de aspiración cuando se induce el vómito.

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.

INVESTI-FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACEUTICA - BIOQUIMICA
DIRECTORA TECNICA



INVESTI

4514



PRESENTACIONES

IF-4282 40 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

IF-4282 80 comprimidos recubiertos: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: .../.../...

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO DEBE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

**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: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Buenos Aires y/o Alvaro Barros 1113 – B1838CMC – Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires.

LABORATORIO INVESTI FARMA S.A.
Lisandro de la Torre 2160 – Capital Federal
Información al consumidor ☎ 4346-9910

INVESTI - FARMA S.A.

VIVIANA S. RIVAS
FARMACÉUTICA - BIOQUÍMICA
DIRECTORA TÉCNICA



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006638-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4514, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por INVESTI FARMA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: IF-4282.

Nombre/s genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ALVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON, PARTIDO DE ESTEBAN ECHEVERRIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES. JOSE E. RODO 6424, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: IF-4282 40.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV).

7



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Concentración/es: 40 mg de LURASIDONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO 40 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.2 mg, DIOXIDO DE TITANIO 1.18 mg,
TRIACETINA 0.36 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4.8 mg, ALMIDON
PREGELATINIZADO 8 mg, HIPROMELOSA 8.06 mg, MANITOL 98.4 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. CONSERVAR EN SU
ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: IF-4282 80.

Clasificación ATC: N05A.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA (DSM IV).



2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813

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

Concentración/es: 80 mg de LURASIDONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LURASIDONA CLORHIDRATO 80 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.4 mg, DIOXIDO DE TITANIO 2.36 mg,
TRIACETINA 0.72 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9.6 mg, ALMIDON
PREGELATINIZADO 16 mg, HIPROMELOSA 16.12 mg, MANITOL 196.8 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30 Y 60
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C. CONSERVAR EN SU
ENVASE ORIGINAL.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a INVESTI FARMA S.A. el Certificado N° 57207, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 16. JUL 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: 4514

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