



"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° 3978

25 JUN 2013

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004083-13-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SAPHRIS / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 5 mg; 10 mg, aprobada por Certificado N° 56.931.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3978

Que a fojas 156 a 158 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SAPHRIS / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 5 mg; 10 mg, aprobada por Certificado N° 56.931 y Disposición N° 7066/12, propiedad de la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 78.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7066/12 los prospectos autorizados por las fojas 34ª a 48, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"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° 3978

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.931 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004083-13-0

DISPOSICIÓN N° 3978

nc

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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3978** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.931 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SAPHRIS / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 5 mg; 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7066/12.-

8

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004782-11-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7066/12.-	Prospectos de fs. 34 a 78, corresponde desglosar de fs. 34 a 48.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LUNDBECK ARGENTINA S.A., Titular del Certificado 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.

25 JUN 2013

Autorización Nº 56.931 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de.....

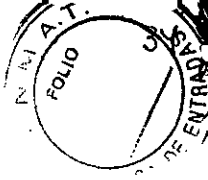
Expediente Nº 1-0047-0000-004083-13-0

DISPOSICIÓN Nº **3978**

nc

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

3978



PROYECTO DE PROSPECTO

SAPHRIS®

ASENAPINA

5 mg - 10 mg

Comprimidos Sublinguales

Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual de 5 mg contiene:

Maleato de Asenapina 7,03 mg (equivalente a 5 mg de Asenapina), Excipientes:

Gelatina 10,00 mg, Manitol 7,50 mg, Agua Purificada Trazas.

Cada comprimido sublingual de 10 mg contiene:

Maleato de Asenapina 14,06 mg (equivalente a 10 mg de Asenapina), Excipientes:

Gelatina 9,38 mg, Manitol 7,03 mg, Agua Purificada Trazas.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmaco-terapéutico: Antipsicótico

Código ATC: N05AH05

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

SAPHRIS es un antipsicótico atípico indicado para:

Tratamiento de la Esquizofrenia (según DSM IV). La eficacia de la Asenapina se determinó en dos estudios clínicos de seis semanas de duración y en un estudio clínico de mantenimiento en adultos.

Trastorno Bipolar (según DSM IV). Tratamiento agudo, como monoterapia o como tratamiento combinado, de los episodios maníacos o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar de tipo I en adultos. La eficacia de la Asenapina fue establecida en dos estudios clínicos de monoterapia de 3 semanas de duración y en un estudio clínico de terapia combinada de 3 semanas de duración en pacientes con episodios maníacos o mixtos asociados al trastorno bipolar de tipo I en pacientes adultos.

SAPHRIS está indicado como tratamiento combinado con litio o valproato, en el tratamiento agudo de episodios maníacos o episodios mixtos asociados con el trastorno bipolar I en adultos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: Tal como sucede con otras drogas para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar, se desconoce el mecanismo de acción de la Asenapina. Se ha observado que la eficacia de la Asenapina en la esquizofrenia se encuentra mediada por una combinación de actividad antagonista en los receptores D₂ y

Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Departamento Técnico
Tel. N° 10741

5-HT_{2A}. La Asenapina exhibe alta afinidad por los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, receptores dopamina D₁, D₂, D₃ y D₄, receptores adrenérgicos α 1 y α 2, receptores histamina H₁ y moderada afinidad por los receptores H₂. En ensayos in vitro la Asenapina actúa como un antagonista de estos receptores. La Asenapina no tiene afinidad apreciable por los receptores muscarínicos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: Con posterioridad a la administración sublingual, la Asenapina se absorbe rápidamente. La concentración plasmática pico se alcanza en 0,5 -1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de 5 mg de Asenapina sublingual es del 35%. La biodisponibilidad absoluta de la Asenapina, cuando se administra por vía oral (ingestión oral), es baja (<2% con la formulación de comprimido oral). La ingesta de agua varios minutos después de la administración de la Asenapina (2 ó 5 minutos) resultó en una disminución de la exposición a la Asenapina (19% y 10% respectivamente). Por lo tanto, deberá evitarse ingerir alimentos o beber dentro de los 10 minutos posteriores a la administración. (Ver Posología Y Administración)

Distribución: La Asenapina se distribuye rápidamente y presenta un amplio volumen de distribución (aproximadamente 20-25 L/Kg), hecho que estaría señalando una amplia distribución extravascular. La Asenapina se une extensamente (95%) a las proteínas plasmáticas, incluida la albúmina y la glucoproteína ácida α -1.

Metabolismo: La glucuronidación directa (mediada por UGT1A4), y la oxidación y desmetilación mediadas por el citocromo P450 (principalmente la enzima CYP1A2), son las principales vías metabólicas de la Asenapina.

En un estudio in vivo en humanos con Asenapina radiomarcada, la entidad predominantemente fármaco-relacionada en plasma fue el N⁺-glucurónido de Asenapina; otros incluyeron la N-desmetilAsenapina, el N-carbomiloil glucurónido de N-desmetilAsenapina y Asenapina inalterada en cantidades más pequeñas. La actividad de SAPHRIS se debe principalmente a la droga madre.

La Asenapina es un inhibidor débil de la enzima CYP2D6. La Asenapina no causa inducción de las actividades de las CYP1A2 o CYP3A4 en los hepatocitos humanos cultivados.

En estudios sobre las interacciones medicamentosas, se evaluó la administración concomitante de la Asenapina con inhibidores, inductores o sustratos conocidos de estas vías metabólicas (véase la sección Interacciones medicamentosas).

Eliminación: SAPHRIS tiene un alto nivel de depuración, alcanzando una depuración de 52 litros/hora después de la administración intravenosa. En un estudio del equilibrio de masa la mayoría de la dosis radioactiva se recuperó en la orina (alrededor del 50 %) y las heces (alrededor del 40 %), siendo que sólo una pequeña cantidad excretada en las heces (5-16 %) fue como el compuesto inalterado. Luego de una fase de distribución inicial más rápida, la vida media terminal de la Asenapina es de alrededor de 24 horas. Las concentraciones en estado de equilibrio plasmático de Asenapina se alcanzaron dentro de los 3 días con dos dosis diarias.

Ingesta de Alimentos: El consumo de alimentos inmediatamente antes de la administración sublingual disminuye la exposición de asenapina en un 20%, el consumo de alimentos 4 hs después de la administración sublingual de asenapina disminuye la exposición en un 10%. Estos efectos se deben probablemente al incremento del flujo sanguíneo hepático.

Ingesta de Agua: Se observó una disminución de la exposición a la Asenapina después de la administración de agua a los 2 minutos (disminución del 19%) y 5 minutos (disminución del 10%) de la administración sublingual de la Asenapina.

Linealidad/ no linealidad: Al aumentar la dosis de 5 a 10 mg, dos veces por día (un aumento de dos veces), se logra aumentos menos que lineales (1,7 veces) tanto en el grado de exposición como en la concentración máxima. El aumento menos que proporcional de la Cmax y la AUC con la dosis puede atribuirse a limitaciones en la capacidad de absorción de la mucosa oral luego de la administración sublingual. Durante la posología de dos dosis por día, el estado de equilibrio plasmático se logra a los 3 días. En general, la farmacocinética de la Asenapina en estado de equilibrio es similar a la farmacocinética de una dosis única.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

SAPHRIS es un comprimido de administración sublingual (ver más detalles abajo).

Esquizofrenia

Dosis Usual para el tratamiento Agudo en Adultos:

La dosis inicial recomendada de SAPHRIS es de 5 mg dos veces al día. En ensayos clínicos controlados de corta duración, no se observó beneficio adicional con una dosis de 10 mg dos veces al día, pero se observó incremento de ciertas reacciones adversas. La seguridad de dosis superiores a 10 mg dos veces al día no ha sido evaluada en estudios clínicos. Sólo se recomienda un aumento en la dosis a 10 mg dos veces por día, después de la evaluación clínica.

Tratamiento de Mantenimiento:

La eficacia se demostró con SAPHRIS en un ensayo de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia. La dosis inicial en este estudio fue de 5 mg dos veces al día con un aumento de hasta 10 mg dos veces al día después de una semana basado en la tolerabilidad. Se recomienda reevaluar periódicamente a los pacientes para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento de mantenimiento.

Trastorno Bipolar

Dosis usual para el tratamiento agudo de episodios maníacos o episodios mixtos asociados con trastorno bipolar tipo I en pacientes adultos

Monoterapia: La dosis inicial recomendada de SAPHRIS como monoterapia es de 10 mg dos veces al día. La dosis podrá disminuirse a 5 mg dos veces al día, de acuerdo a la evaluación clínica del paciente.

Terapia Concomitante: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día, cuando se administra concomitantemente con litio o valproato. Según la respuesta

clínica y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede incrementarse hasta 10 mg dos veces al día.

Tratamiento de Mantenimiento: Dado que no se dispone de información acerca de cuánto tiempo los pacientes bipolares deben mantenerse bajo tratamiento con SAPHRIS, tanto si se utiliza como tratamiento único o como tratamiento combinado con litio o valproato, se recomienda por lo general que en los pacientes que responden favorablemente, se continúe el tratamiento más allá de la respuesta aguda. Si SAPHRIS es utilizado por tiempo prolongado para el trastorno bipolar, el profesional debe re-evaluar periódicamente el riesgo del tratamiento por períodos prolongados y los beneficios del fármaco en el paciente individual.

Modo de Administración

El comprimido no debe ser retirado del blister hasta el momento de tomarlo. Las manos deben estar secas cuando se manipula el comprimido. El comprimido no debe retirarse a través del blister. El blister no debe romperse ni debe ser cortado. Debe levantarse y tirar de la lengüeta de color que se encuentra en el dorso del blister y retirar el comprimido con cuidado. El comprimido no debe ser triturado.

Para asegurar una óptima absorción, se deberá aconsejar a los pacientes que coloquen el comprimido debajo de la lengua y lo mantengan hasta su completa disolución. El comprimido se disolverá en la saliva dentro de unos pocos segundos. Los comprimidos sublinguales de SAPHRIS no se deberán partir o masticar, chupar o tragar. Los pacientes deben ser informados que no ingieran alimentos o beban durante un período de 10 minutos después de la administración (ver información adicional en Información Para El Paciente).

Cuando se lo utiliza en combinación con otra medicación, SAPHRIS debe ser administrado en último lugar.

Cambio Desde Otros Antipsicóticos

No hay datos sistemáticamente específicamente recolectados de pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar cuando cambian desde otros antipsicóticos a SAPHRIS o por administración concomitante con otros antipsicóticos. Mientras que es aceptada la interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico anterior por algunos pacientes con esquizofrenia, la interrupción más gradual podría resultar más apropiado para otros pacientes. En todos los casos, el período de superposición de la administración de antipsicóticos debe ser minimizada.

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

No se recomienda el uso de SAPHRIS en niños menores de 18 años debido a la falta de datos suficientes sobre seguridad y eficacia. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de SAPHRIS en pacientes adolescentes.

Pacientes De Edad Avanzada

SAPHRIS debe usarse con cuidado en los ancianos. La exposición de Asenapina en pacientes ancianos con psicosis es en promedio un 40% mayor (ABC) comparado con

pacientes adultos jóvenes. Se dispone de datos limitados sobre la seguridad y eficacia en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Pacientes Con Insuficiencia Renal

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

Pacientes Con Insuficiencia Hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) a moderada (Child-Pugh B). En los sujetos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), se observó un aumento de 7 veces en la exposición a la Asenapina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de SAPHRIS en pacientes con insuficiencia hepática grave.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Se han observado reacciones de hipersensibilidad tales como anafilaxis y angioedema en pacientes tratados con Asenapina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la demencia

Advertencia: Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis asociada a la demencia. Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la demencia, tratados con agentes antipsicóticos, presentan un mayor riesgo de muerte. SAPHRIS no está autorizado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a la demencia.

Aunque las causas de muerte fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que tanto el tratamiento con los fármacos antipsicóticos atípicos como con fármacos antipsicóticos convencionales pueden aumentar la mortalidad.

Síndrome neuroléptico maligno

La ocurrencia del síndrome neuroléptico maligno caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, alteración del estado de conciencia, evidencias de inestabilidad autonómica (pulso irregular o presión sanguínea, taquicardia, diaforesis y disrritmia cardíaca) y aumento de los niveles de creatina- fosfoquinasa, ha sido reportada con antipsicóticos, incluido SAPHRIS. Signos clínicos adicionales pueden incluir mioglobinuria (rabdomiólisis) e insuficiencia renal aguda. Si el paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de síndrome neuroléptico maligno, SAPHRIS debe ser discontinuado.

Discinesia tardía

Los medicamentos con propiedades antagonistas del receptor de dopamina se asociaron a la inducción de discinesia tardía, un síndrome potencialmente irreversible, caracterizado por movimientos involuntarios, rítmicos, predominantemente con la lengua y/o el rostro. El riesgo de desarrollar discinesia tardía y la probabilidad que resulte irreversible aumentaría con la duración del tratamiento y con la dosis acumulativa total de los medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin

embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque es mucho menos frecuente, después de períodos de tratamiento relativamente cortos con dosis bajas.

En los estudios clínicos, ocasionalmente se informaron casos de discinesia tardía durante el tratamiento con SAPHRIS. El comienzo de los síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para discinesia tardía.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, SAPHRIS debería indicarse de manera tal de minimizar la aparición de la discinesia tardía. El tratamiento antipsicótico crónico debería generalmente estar indicado para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes alternativas de tratamiento igualmente eficaces, pero tratamientos potencialmente menos dañinos no están disponibles o no resultan apropiados. En los pacientes que requieren tratamiento crónico, se debería considerar la dosis más baja y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínica satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento se debe reevaluar periódicamente.

Si los signos y síntomas de la discinesia tardía aparecen en pacientes tratados con SAPHRIS, debería ser considerada la discontinuación del tratamiento.

Convulsiones

En los estudios clínicos, ocasionalmente se informaron casos de crisis convulsivas durante el tratamiento con SAPHRIS. Por lo tanto, tal como ocurre con otros agentes antipsicóticos, SAPHRIS debe usarse con precaución en los pacientes que tienen antecedentes de trastornos convulsivos u otras condiciones que potencialmente pueden disminuir el umbral convulsivo por ejemplo, enfermedad de Alzheimer. Condiciones que disminuyen el umbral convulsivo podrían ser más frecuentes en pacientes de 65 años de edad o más.

Suicidio

La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y el trastorno bipolar, por lo cual la terapia farmacológica deberá acompañarse de una estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo. Se recomienda prescribir la mínima dosis que brinde el tratamiento adecuado para el paciente de manera de reducir el riesgo de sobredosis.

Hipotensión ortostática

SAPHRIS puede inducir hipotensión ortostática y síncope, especialmente al principio del tratamiento, lo que probablemente refleja sus propiedades antagonistas α 1-adrenérgicos. Los pacientes mayores están particularmente en riesgo de experimentar hipotensión ortostática. En ensayos clínicos, los casos de síncope fueron ocasionalmente notificados durante el tratamiento con SAPHRIS. SAPHRIS debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio o isquemia, anormalidades en la conducción), enfermedad cerebrovascular, o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (por ejemplo, deshidratación e hipovolemia o tratamiento con medicamentos antihipertensivos). SAPHRIS debe utilizarse con precaución en pacientes tratados con otras drogas que puedan inducir hipotensión, bradicardia, depresión del sistema nervioso central o respiratorio. En estos



pacientes, se debe considerar el monitoreo de los signos vitales ortostáticos y la reducción de la dosis si se observa hipotensión.

Leucopenia, Neutropenia y Agranulocitosis

Se han observado eventos de leucopenia/neutropenia en estudios clínicos con agentes antipsicóticos incluyendo SAPHRIS. Se recomienda controlar frecuentemente durante los primeros meses del tratamiento a aquellos pacientes con recuento bajo de leucocitos pre-existente o con antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por drogas. SAPHRIS debería ser discontinuado si se observan signos de disminución del recuento de leucocitos en ausencia de otros factores causantes. La administración de SAPHRIS debería ser discontinuada en los pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000/\text{mm}^3$).

Hiperprolactinemia

Al igual que con otros fármacos que antagonizan receptores de dopamina D2, pueden observarse aumentos en los niveles de prolactina en algunos pacientes tratados con SAPHRIS. En los ensayos clínicos con Asenapina, la incidencia de eventos adversos asociados a niveles anormales de prolactina fueron de 0,4% versus 0% para placebo.

Prolongación del intervalo QT

Los efectos de SAPHRIS sobre el intervalo QT/QTc fue evaluado en un estudio QT dedicado. No se produjeron casos de prolongación del intervalo QT clínicamente relevantes asociados con la Asenapina. Como ocurre con otros antipsicóticos, se debe obrar con precaución cuando SAPHRIS se prescribe a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o antecedentes familiares de prolongación del intervalo QT, y con uso concomitante de otros medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT. Se recomienda evitar la administración concomitante de SAPHRIS con drogas que prolonguen el intervalo QTc incluyendo antiarrítmicos Clase 1A (quinidina, procainamida) o Clase 3 (amiodarona, sotalol), antipsicóticos (ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (gatifloxacina, moxifloxacina). SAPHRIS debería ser evitado en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y con otras circunstancias que puedan aumentar el riesgo de ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de drogas que prolongan el intervalo QTc, incluyendo bradicardia, hipocalcemia o hipomagnesemia; y presencia de prolongación congénita del intervalo QTc.

Hiperglucemia y Diabetes Mellitus

En pacientes tratados con antipsicóticos atípicos se han reportado casos de hiperglucemia, en algunos casos extremo y asociado a cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte. La determinación de la causalidad entre el uso de antipsicóticos atípicos y los niveles de glucosa anormales es complicada por la posibilidad de un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus en los pacientes con esquizofrenia y la incidencia creciente de diabetes mellitus en la población general. En los ensayos clínicos con SAPHRIS, no existen diferencias significativas en las tasas de incidencia de eventos adversos asociados con hiperglucemia en comparación con placebo. Al igual que con otros antipsicóticos, se aconseja instaurar un monitoreo adecuado en los pacientes diabéticos y en los pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes

mellitus.

Aumento de Peso

Los pacientes deben ser advertidos que pueden experimentar ganancia de peso. Se recomienda controlar el peso corporal del paciente regularmente.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis y angioedema en pacientes tratados con Asenapina. En varios casos, estas reacciones ocurrieron luego de la primera dosis. Estas reacciones de hipersensibilidad incluyeron: anafilaxis, angioedema, hipotensión, taquicardia, inflamación de la lengua, disnea, sibilancias y sarpullido.

Disfagia

Con el uso de agentes antipsicóticos se ha asociado dismotilidad y aspiración esofágica. Ocasionalmente se informaron casos de disfagia en los pacientes tratados con SAPHRIS. SAPHRIS no está indicado para el tratamiento de la demencia relacionada con psicosis y, no debería ser utilizado en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

Regulación de la temperatura corporal

La interrupción de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal central se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos. En los ensayos clínicos se concluyó que la desregulación de la temperatura corporal clínicamente relevante no parece estar asociada a Asenapina. Se aconseja un cuidado apropiado cuando se prescriba SAPHRIS a pacientes que vayan a experimentar circunstancias que pueden contribuir a una elevación de la temperatura corporal central, por ejemplo, ejercicio intenso, la exposición al calor extremo, que reciban concomitantemente medicamentos con actividad anticolinérgica o que estén sujetos a deshidratación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

La exposición a Asenapina se incrementa de 7 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el uso de SAPHRIS en estos pacientes.

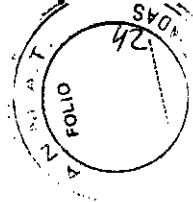
Interacción Con Otros Productos Medicinales Y Otras Formas De Interacción

Los riesgos de la administración de SAPHRIS en combinación con otras drogas no han sido evaluados extensamente. Teniendo en cuenta los efectos primarios de SAPHRIS sobre el sistema nervioso central (Ver sección Efectos adversos) deberán tomarse todas las precauciones del caso cuando la medicación se administra en combinación con otras drogas de acción central o con alcohol. Se debe evitar ingerir alcohol mientras se está tomando SAPHRIS.

Posibilidad de que otras drogas afecten la eficacia de SAPHRIS

La Asenapina se metaboliza primariamente a través de la glucuronidación directa, mediante la acción de la enzima UGT1A4, y a través de su metabolismo oxidativo mediante las isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente la CYP1A2). Se





estudiaron los efectos potenciales de inhibidores y de un inductor de varias de estas vías enzimáticas sobre la farmacocinética de la Asenapina (ver tabla). Con la excepción de la fluvoxamina (inhibidor potente del CYP1A2), ninguna de las interacciones entre drogas resultó en alteraciones en la farmacocinética de la Asenapina clínicamente relevantes.

Drogas administradas concomitantemente (Supuesto efecto sobre la CYP450/UGT)	Esquema de dosis		Efecto sobre la farmacocinética de la Asenapina		Recomendación
	Droga concomitante	Asenapina	C _{max}	ABC _∞	
Fluvoxamina (inhibidor de la CYP1A2)	25 mg 2 veces/día × 8 días	5 mg dosis única	+13%	+29%	Coadministrar con precaución*
Paroxetina (inhibidor de la CYP2D6)	20 mg 1 vez/día × 9 días	5 mg dosis única	-13%	-9%	No se requiere ajuste de dosis de Asenapina [véase Interac. Medicamentosas]
Imipramina (inhibidor de la CYP1A2/2C19/3A4)	75 mg dosis única	5 mg dosis única	+17%	+10%	No se requiere ajuste de dosis de Asenapina
Cimetidina (inhibidor de la CYP3A4/2D6/1A2)	800 mg 2 veces/día × 8 días	5 mg dosis única	-13%	+1%	No se requiere ajuste de dosis de Asenapina
Carbamazepina (inductor de la CYP3A4/1A2)	400 mg 2 veces/día × 15 días	5 mg dosis única	-16%	-16%	No se requiere ajuste de dosis de Asenapina
Valproato (inhibidor de la UGT)	500 mg 2 veces/día × 9 días	5 mg dosis única	2%	-1%	No se requiere ajuste de dosis de Asenapina

* Se calcula que la dosis terapéutica total de la fluvoxamina puede causar un mayor incremento en las concentraciones plasmáticas de la Asenapina.

Posibilidad que SAPHRIS afecte la eficacia de otras drogas

SAPHRIS puede incrementar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos, a causa del antagonismo α 1-adrenérgico que potencialmente puede inducir hipotensión ortostática (ver Precauciones y Advertencias).

La asenapina puede antagonizar el efecto de la levodopa y de los antagonistas dopaminérgicos. Si se considera necesaria realizar esta combinación, se debe prescribir la menor dosis eficaz para cada tratamiento.

Los estudios *in vitro* señalan que la Asenapina inhibe débilmente la CYP2D6.

Estudios clínicos de interacción de drogas para investigar los efectos de la inhibición de CYP2D6 por Asenapina mostraron los siguientes resultados:

-Con posterioridad a la administración concomitante de dextrometorfano y Asenapina a voluntarios sanos, se midió la proporción de dextrometorfano/dextrometorfano (DX/DM) como marcador de la actividad de la isoenzima CYP2D6. Indicativo de la inhibición de la CYP2D6, el tratamiento con Asenapina 5 mg dos veces por día disminuyó la

Marcela E. Rozentfeld
Laboratorio Argentina S.A.
División Técnica
M. P. N.º 10741



proporción de DX/DM a 0,43. En el mismo estudio, el tratamiento con paroxetina 20 mg diarios, disminuyó la proporción de DX/DM a 0,032.

- En un estudio separado, la administración concomitante de una dosis única de 75 mg de imipramina con una dosis única de 5 mg de Asenapina no afectó las concentraciones plasmáticas de su metabolito, la desipramina (un sustrato de la CYP2D6).

-La administración concomitante de una dosis única de 20 mg de paroxetina (un sustrato e inhibidor de la CYP2D6), durante la administración de 5 mg de Asenapina, dos veces al día, a 15 voluntarios sanos del sexo masculino, resultó en un incremento de casi dos veces el valor de la exposición de la paroxetina.

In vivo, la Asenapina parece ser, como máximo, un inhibidor débil de la CYP2D6. Sin embargo, la Asenapina puede aumentar los efectos inhibitorios de la paroxetina sobre su propio metabolismo.

SAPHRIS debe administrarse con precaución cuando se administre concomitantemente con drogas que son, al mismo tiempo, sustratos e inhibidores de la CYP2D6.

Para asegurar una absorción óptima, se debe evitar comer y beber durante 10 minutos después de la administración.

Embarazo Y Lactancia

No hay datos adecuados sobre el uso de SAPHRIS en embarazadas. La Asenapina no resultó ser teratogénica en los estudios en animales. Se detectaron efectos maternos y embriotóxicos en los estudios en animales.

Los neonatos expuestos a drogas antipsicóticas durante el tercer trimestre del embarazo están en riesgo de síntomas extrapiramidales y/o síntomas de discontinuación posterior al parto. Se ha reportado agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, distress respiratorio y trastornos en la alimentación en estos neonatos. Estas complicaciones resultaron variadas en severidad; mientras en algunos casos los síntomas se autolimitaron, en otros casos los neonatos requirieron asistencia en unidades de cuidado intensivo y hospitalización prolongada. La Asenapina se excreta en la leche de ratas lactantes. No se sabe si la Asenapina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

SAPHRIS no deberá administrarse durante el embarazo y la lactancia.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir Vehículos Y Operar Maquinaria

No se llevaron a cabo estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir automóviles y operar maquinarias. La Asenapina puede causar somnolencia y sedación. Por lo tanto, al igual que con otros antipsicóticos, se debe advertir a los pacientes acerca de operar maquinarias, incluidos los automóviles, hasta que no estén razonablemente seguros de que SAPHRIS no los afecta adversamente.

EVENTOS ADVERSOS

La Asenapina sublingual se administró en el marco de los ensayos clínicos a alrededor de 4500 pacientes, incluyendo más de 3150 pacientes en ensayos de fase 2/3 con esquizofrenia o episodios maníacos asociados con trastorno bipolar I. A continuación se detalla la incidencia de las Reacciones Medicamentosas Adversas (RMA) asociada con

la terapia con Asenapina. La tabla se basa en el informe de eventos adversos surgido de los ensayos clínicos.

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con Asenapina fue la somnolencia. La incidencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociados con la terapia de Asenapina se tabulan a continuación. La tabla se basa en reportes de eventos adversos de ensayos clínicos.

Todas las reacciones adversas se enumeran por sistemas orgánicos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1,000$ y $< 1 / 100$), raras ($\geq 1 / 10,000$ y $< 1 / 1,000$) y desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema corporal	Muy frecuentes ($\geq 1 / 10$)	Frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$)	Poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ y $< 1 / 100$)	Raras ($\geq 1 / 10000$ y $< 1 / 1000$).	Desconocido
Desórdenes del metabolismo y nutrición		Aumento de peso Aumento del apetito	Hiperglucemia		
Desórdenes psiquiátricos	Ansiedad				
Desórdenes del sistema nervioso	Somnolencia	Sedación Acatisia* Parkinsonismo* Mareos Distonía Disgeusia Discinesia*	Disartria Síncope Síndrome extrapiramidal Convulsiones*	Síndrome neuroléptico maligno	Síndrome de piernas inquietas
Desórdenes oculares				Dificultad de acomodación	
Desórdenes cardíacos			Bradicardia sinusal Taquicardia sinusal Bloqueo de rama temporario* Prolongación del intervalo QT		
Desórdenes sanguíneos y linfáticos			Anemia	Neutropenia	
Desórdenes del sistema inmunitario					Reacciones alérgicas
Desórdenes vasculares			Hipertensión ortostática Hipotensión		

(Handwritten marks and signatures)

T. 451
FOLIO 1010

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar	
Desórdenes gastrointestinales		Hipoestesia oral	Parestesia oral Glosodinia Hinchazón de la lengua Disfagia		Nauseas Lesiones de la mucosa oral (ulceraciones, inflamación, ardor) Hipersecreción Salival
Trastornos hepato-biliares		Alanina amino transferasa aumentada			
Trastornos músculo-esquelético y del tejido conectivo		Rigidez muscular		Rabdomiolisis	
Embarazo, puerperio y condiciones perinatales					Síndrome de retirada neonatal
Desórdenes del aparato reproductor y mamas			Disfunción sexual Amenorrea	Ginecomastia Galactorrea	
Desórdenes generales y en el sitio de administración		Fatiga		Reacciones idiosincráticas	
Investigaciones		Incremento de las transaminasas	Hiponatremia		

*Acatisia incluye MedDRA PTs de acatisia y Hiperkinesia.

* Parkinsonismo incluye MedDRA PTs de parkinsonismo, temblor, hipertonia, temblor de reposo parkinsoniano, perturbación de la marcha, rigidez en rueda dentada, facies enmascarada, reflejo glabellar rigidez anormal del músculo.

* La distonía incluye MedDRA PTs de distonía, crisis oculogiras, tortícolis y el blefaroespasma.

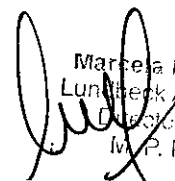
* Discinesia incluye MedDRA PTs de discinesia y discinesia tardía.

* Las convulsiones incluyen MedDRA PTs de convulsión, la epilepsia y convulsiones parciales.

* El bloqueo de rama incluye MedDRA PTs de Bloqueo de rama izquierda, derecha y del paquete completo.

Síntomas extrapiramidales (EPS)

En estudios de esquizofrenia a corto plazo (6 semanas) aparece una relación dosis respuesta para la acatisia en pacientes tratados con Asenapina, y se registró una tendencia a parkinsonismo cada vez mayor con dosis más altas.


 Marcela E. Rosentfeld
 Lunabeck Argentina S.A.
 Doctora Técnica
 M.P. N° 10741



Aumento de peso

En estudios combinados de esquizofrenia y manía bipolar, a corto plazo y largo plazo, el cambio medio en el peso corporal de Asenapina se limitó a 0,8 kg. La proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$ de ganancia de peso desde el inicio al final del tratamiento) fue 5,3% para Asenapina frente al 2,3% para el placebo, en los ensayos de esquizofrenia a corto plazo. La proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo ($\geq 7\%$ de ganancia de peso desde el inicio al final del tratamiento) fue del 6,5% para Asenapina frente al 0,6% para el placebo, en los ensayos de manía bipolar a corto plazo.

Otros hallazgos

Asenapina tiene propiedades anestésicas. Hipoestesia oral y parestesia oral pueden ocurrir directamente después de la administración y generalmente se resuelven dentro de 1 hora.

Ha habido informes post-comercialización de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes tratados con Asenapina, incluyendo reacciones anafilácticas / anafilactoides, angioedema, hinchazón de la lengua y la garganta hinchada (edema faríngeo).

Enzimas hepáticas

Elevaciones asintomáticas y transitorias de las transaminasas hepáticas, alanina transferasa (ALT), aspartato transferasa (AST) se han visto comúnmente, especialmente en el tratamiento temprano.

SOBREDOSIS

Pocos casos de sobredosis fueron reportados en el programa de Asenapina. Las dosis estimadas reportadas fueron entre 15 y 400 mg. En la mayoría de los casos no estaba claro si la Asenapina se había tomado por vía sublingual. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento incluyeron agitación y confusión, acatisia, distonía orofacial, sedación y hallazgos asintomáticos del ECG (bradicardia, complejos supraventriculares, retraso de la conducción intraventricular).

No hay información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con SAPHRIS. No hay un antídoto específico para SAPHRIS. La posibilidad de participación de múltiples drogas debe ser considerada. El control cardiovascular es necesario para detectar posibles arritmias y el manejo de la sobredosis debe concentrarse en terapia de apoyo, el mantenimiento de una oxigenación adecuada de las vías respiratorias, la ventilación y tratamiento de los síntomas. La hipotensión y el colapso circulatorio se debe tratar con medidas apropiadas, como líquidos y / o agentes simpaticomiméticos por vía intravenosa (No se deben utilizar epinefrina y dopamina, ya que los estímulos beta podrían empeorar la hipotensión inducida por el bloqueo alfa en el contexto de SAPHRIS). En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar medicación anticolinérgica. La supervisión médica cercana y los controles estrictos deberían continuar hasta que el paciente se recupere.

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, Hospital Fernández Tel (01) 4801-7767. Alternativamente otros centros de toxicología..

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Siga exactamente las instrucciones de administración de SAPHRIS indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Si no es capaz de tomar SAPHRIS como se describe debajo, el tratamiento puede que no sea efectivo para usted. La dosis normal es un comprimido de 5 ó 10 mg dos veces al día. Una dosis debe tomarse por la mañana y otra dosis debe tomarse por la noche.

Instrucciones de uso

- No sacar el comprimido del blister hasta el momento de tomarlo.
- Tener las manos secas cuando toque el comprimido.
- No presionar el comprimido sobre el blister. No cortar ni romper el blister.
- Despegar la lengüeta coloreada (Figura 1).
- Sacar con cuidado el comprimido (Figura 2). No aplastar el comprimido.
- Para asegurar una óptima absorción, colocar el comprimido bajo la lengua y esperar hasta que se disuelva completamente (Figura 3). 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.

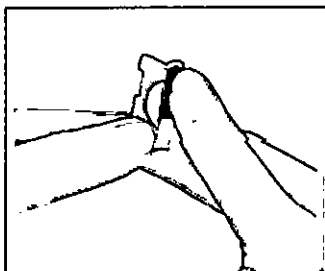


Figura 1

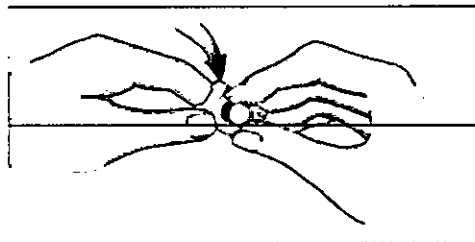


Figura 2

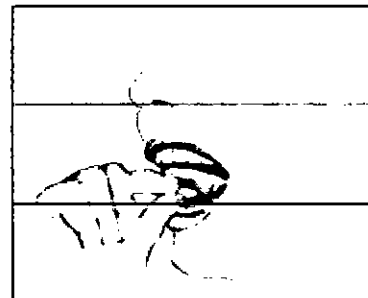


Figura 3

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO/CONSERVACIÓN

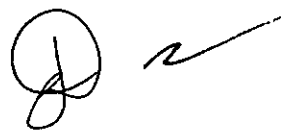
Conservar en su envase original en un lugar fresco a temperatura inferior a 30°C.

PRESENTACIÓN

SAPHRIS 5 mg Comprimidos Sublinguales se presenta en envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos, siendo este último de uso exclusivo hospitalario. Los comprimidos sublinguales son comprimidos redondos blancos o de color crema, de disolución rápida, con un "5" inscripto en uno de los lados.

SAPHRIS 10 mg Comprimidos Sublinguales se presenta en envases conteniendo 20, 60 y 100 comprimidos, siendo este último de uso exclusivo hospitalario. Los comprimidos sublinguales son comprimidos redondos blancos o de color crema, de disolución rápida, con un "10" inscripto en uno de los lados.

Mantener fuera del alcance de los niños.




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

Elaborado por: Catalent UK Swindon Zydis Ltd, Frankland Road Blagrove, Swindon, Wiltshire, SN5 8RU - Reino Unido

Estuchado por Organon Limited, Drynam Road, Swords, Co. Dublín, Irlanda

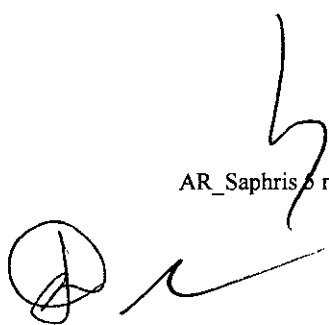
Distribuido por H. Lundbeck A/S, 9 Ottiliavej, DK-2500 Valby, Dinamarca.

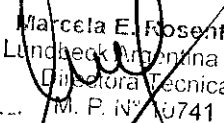
Importado y comercializado por: Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Marcela E. Rosenfeld, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.931.

Este prospecto ha sido aprobado el (Versión 2).


AR_Saphris 5 mg - 10 mg Comp. Sublinguales_Versión 2 (CCDS 4)


Marcela E. Rosenfeld
Lundbeck Argentina S.A.
Directora Técnica
M. P. N° 6741