



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

DISPOSICIÓN N° 3883

20 MAY 2015

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019010-13-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de, por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación 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. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



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

DISPOSICIÓN N° 3883

Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro 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.

Que de acuerdo a la documentación agregada a fs. 318 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-13359-14-2 se encuentra aprobado la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General 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 especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N°

3883

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 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 ADASUVE y nombre/s genérico/s LOXAPINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por FERRER ARGENTINA SA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **3883**

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.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma FERRER ARGENTINA S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro 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. La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º- Regístrese. Inscribábase 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 a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019010-13-1

DISPOSICIÓN N°: **3883**

Handwritten initials: "f B"

Handwritten signature of Ing. Rogelio Lopez

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

3883

Nombre comercial: ADASUVE

Nombre/s genérico/s: LOXAPINA

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del

Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ALEXZA PHARMACEUTICALS INC. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) Y FERRER INTERNACIONAL S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STIERLIN COURT 2091, MOUNTAIN VIEW, CALIFORNIA, CP 94043, ESTADOS UNIDOS (ALEXZA PHARMACEUTICALS INC.), JOAN BUSCALLA 1-9 08173, SANT CUGAT DEL VALLÈS, BARCELONA, ESPAÑA (FERRER INTERNACIONAL S.A.).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARISMENDI 2441, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



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

3883

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO P/INHALAR.

Nombre Comercial: ADASUVE.

Clasificación ATC: N05AH01.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL RÁPIDO CONTROL DE LA AGITACIÓN LEVE A MODERADA, EN PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA O TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 9.1 mg DE LOXAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LOXAPINA 9.1 mg.

Excipientes: -.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: NASAL.

Envase/s Primario/s: BOLSA DE ALUMINIO MULTILAMINADA SELLADA QUE CONTIENE UN DISPOSITIVO BLANCO MOLDEADO CON POLICARBONATO QUE CORRESPONDE A UNA BOQUILLA EN UN EXTREMO Y UNA PESTAÑA QUE SOBRESALE EN EL OTRO EXTREMO.

Presentación: CAJAS CON 1 Y 5 UNIDADES, SIENDO AMBAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta CAJAS CON 1 Y 5 UNIDADES, SIENDO AMBAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.



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

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA USO EXCLUSIVO
HOSPITALARIO.

DISPOSICIÓN N°:

3883

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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 INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3883

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of a long horizontal stroke with a large loop at the beginning and a small mark in the middle.

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE RÓTULO

3883



**ADASUVE
LOXAPINA 9,1 mg
POLVO PARA INHALACIÓN**

20 MAY 2015

Industria Norteamericana Venta bajo receta archivada Uso exclusivo hospitalario

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

ADASUVE: Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina.

Presentación:

Aspecto de ADASUVE y contenido del envase

Adasuve 9.1 mg para inhalación (unidosis) consiste en un inhalador con boquilla de plástico blanco desechable y de un solo uso que contiene loxapina. ADASUVE está envasado en una bolsa de aluminio sellada que contiene un inhalador de una dosis. ADASUVE 9.1 mg, se presenta en una caja de una unidad ó una caja de 5 unidades.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservación:

Mantener en su envase original, en lugar seco, a temperatura no superior a 25 °C.
No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado y acondicionado primario por: ALEXZA PHARMACEUTICALS INC

Sherlin Court 2091 Montain View USA, CALIFORNIA CP (94043)

Teléfono 1-800-284-0062 Fax 1- 800-284-0062

Acondicionado secundario por: FERRER INTERNACIONAL S.A.

Joan Buscalla 1-9

08173 Sant Cugat del Vallés

Barcelona, ESPAÑA

Importado por: LABORATORIO FERRER S.A. ARGENTINA

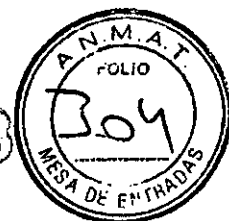
Arismendi 2441 – CABA 1427.

Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593

Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.

PROYECTO DE PROSPECTO

3883



ADASUVE LOXAPINA 9,1 mg POLVO PARA INHALACIÓN

Industria Norteamericana Venta bajo receta archivada Uso Exclusivo hospitalario

FORMULA CUALICUANTITATIVA:

ADASUVE: Polvo para inhalar

Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg de loxapina y dispensa 9,1 mg de loxapina.

El producto se presenta como un sobre conteniendo un dispositivo blanco con una boquilla en un extremo y una pestaña que sobresale en el otro extremo.

Acción Terapéutica: Antipsicótico atípico. ATC N05H01

Indicaciones:

ADASUVE está indicado para el control rápido de la agitación de leve a moderada en pacientes adultos con esquizofrenia o trastorno bipolar I (DSM IV).

Propiedades farmacológicas:

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, antipsicóticos, código ATC: N05AH01

La eficacia de loxapina parece estar mediada por el antagonismo de alta afinidad de los receptores dopaminérgicos D2 y los serotoninérgicos 5-HT_{2A}. La loxapina se une a los receptores noradrenérgicos, histaminérgicos y colinérgicos, y su interacción con estos sistemas puede influir sobre el espectro de sus efectos farmacológicos.

Se han observado cambios en el nivel de excitabilidad de las áreas inhibitorias subcorticales en varias especies animales asociados con efectos calmantes y de supresión del comportamiento agresivo.

Eficacia clínica:

En los dos estudios de fase 3 participaron pacientes con agitación aguda de nivel al menos moderado (14 o más en la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS) Componente Excitado (PEC) (mal control de los impulsos, tensión, hostilidad, falta de colaboración y excitación). La inclusión en el estudio 004-301 requirió un diagnóstico de esquizofrenia. La inclusión en el estudio 004-302 requirió un diagnóstico de trastorno bipolar (episodio maniaco actual o mixto). Los pacientes presentaban una enfermedad psiquiátrica significativa y de larga duración (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a edición (DSM-IV)), basada en los años desde el diagnóstico y las hospitalizaciones previas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo, ADASUVE 4,5 mg y ADASUVE 9,1 mg.



La media de edad de los pacientes aleatorizados fue de 43,1 años en el estudio 004-301 y de 40,8 años en el estudio 004-302. Los adultos jóvenes (18-25 años de edad) apenas estaban representados en ninguno de los ensayos (7,3%). Las mujeres en el ensayo de esquizofrenia apenas estaban representadas (26,5%) y aproximadamente la mitad de los pacientes eran varones (49,7%) en el estudio 004-302. Alrededor del 35% de los pacientes con esquizofrenia estaba tomando antipsicóticos en el momento de la administración, mientras que aproximadamente el 13% de los pacientes con trastorno bipolar estaba tomando estos fármacos. Una mayoría de los pacientes en ambos estudios de fase 3 eran fumadores, aproximadamente el 82% de los pacientes con esquizofrenia y el 74% de los enfermos de trastorno bipolar.

Tras la primera dosis se administró una segunda dosis al menos 2 horas después si la agitación no había remitido suficientemente. Se administró una tercera dosis en caso necesario al menos 4 horas después de la segunda. Si estaba médicamente indicado, se administró medicación de rescate (lorazepam intramuscular). El criterio de valoración principal fue el cambio absoluto en la puntuación PEC desde el valor basal hasta las 2 horas de la dosis 1 para ambas dosis de ADASUVE comparado con placebo. Entre los otros criterios de valoración estaban los pacientes respondedores en términos de PEC y de Impresión Global Clínica- Mejoría (CGI-I) a las 2 horas de la primera dosis y el número total de pacientes por grupo que recibió 1, 2 o 3 dosis de medicación del estudio con y sin medicación de rescate. Se consideraron pacientes respondedores los que presentaban una disminución $\geq 40\%$ con respecto al valor basal en la puntuación PEC total o los pacientes con una puntuación CGI-I de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante).

La disminución de la agitación fue evidente 10 minutos después de la dosis 1, el primer tiempo de evaluación, y en todas las evaluaciones posteriores durante el periodo de evaluación de 24 horas, para las dosis de 4,5 mg y de 9,1 mg en pacientes tanto con esquizofrenia como con trastorno bipolar.

El análisis de los subconjuntos de poblaciones (edad, raza y sexo) no reveló ninguna diferencia en la capacidad de respuesta diferencial en base a este agrupamiento. Para los resultados principales, ver la tabla siguiente.

En un estudio de soporte de fase 2 de dosis única con un total de 129 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, la disminución del cambio del PEC tras 2 horas fue -5,0 para placebo, -6,7 para ADASUVE 4,5 mg, y -8,6 ($p < 0,001$) para ADASUVE 9,1 mg. Se administró medicación de rescate en el 32,6%, 11,1% y 14,6% de los pacientes respectivamente.



Resultados principales de los estudios fundamentales de eficacia comparaciones entre ADASUVE 4,5 mg, 9,1 mg y placebo:

	Pacientes del estudio	004-301 Esquizofrenia			004-302 Trastorno bipolar			
		Tratamiento N	PBO 115	4,5 mg 116	9,1 mg 112	PBO 105	4,5mg 104	9,1 mg 105
PEC Cambio	Basal		17,4	17,8	17,6	17,7	17,4	17,3
	Cambio a las 2 horas de la dosis		-5,5	-8,1*	-8,6*	-4,9	-8,1*	-9,0*
	DT		4,9	5,2	4,4	4,8	4,9	4,7
PEC Respondedores	A los 30 minutos de la dosis		27,8%	46,6%	57,1%	23,8%	59,6%	61,9%
	A las 2 horas de la dosis		38,3%	62,9%	69,6%	27,6%	62,5%	73,3%
CGI-I Respondedores	% de CGI-I de los pacientes que respondieron		35,7%	57,4%	67,0%	27,6%	66,3%	74,3%
Nº de dosis necesarias	Una		46,1%	54,4%	60,9%	26,7%	41,3%	61,5%
	Dos		29,6%	30,7%	26,4%	41,0%	44,2%	26,0%
	Tres		8,7%	8,8%	7,3%	11,4%	5,8%	3,8%
	Rescate		15,6%	6,1%	5,4%	21,0%	8,6%	8,6%

* = $p < 0,0001$ * = $p < 0,01$

Respondedores en términos de PEC = cambio $\geq 40\%$ con respecto al PEC basal;

Respondedores en términos de CGI-I = Puntuación de 1 (ha mejorado mucho) o 2 (ha mejorado bastante)

PBO = placebo DT=Desviación típica

Población pediátrica:

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de estudios con ADASUVE en el subgrupo de población pediátrica desde el nacimiento hasta menos de 12 años de edad para el tratamiento de la esquizofrenia y en el subgrupo desde el nacimiento hasta menos de 10 años de edad para el tratamiento del trastorno bipolar

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción:

La administración de ADASUVE tuvo como resultado una absorción rápida de la loxapina con una mediana de tiempo de la concentración máxima en plasma (T_{máx}) en

3883



2 minutos. La exposición a loxapina en las primeras 2 horas tras la administración (ABC0-2h, una medida de exposición precoz que es relevante para el inicio del efecto terapéutico) fue de 25,6 ng*h/ml para la dosis de 4,5 mg y de 66,7 ng*h/ml para la dosis de 9,1 mg en pacientes sanos.

Los parámetros farmacocinéticos de la loxapina se determinaron en pacientes tratados con regímenes estables y crónicos de antipsicóticos tras la administración repetida de ADASUVE cada 4 horas para un total de 3 dosis (4,5 mg o 9,1 mg). Las concentraciones máximas medias en plasma fueron similares tras la primera y la tercera dosis de ADASUVE, lo que indica una acumulación mínima durante el intervalo de administración de 4 horas.

Distribución:

Loxapina se elimina rápidamente del plasma y se distribuye a los tejidos. Los estudios en animales tras la administración oral indican una distribución inicial preferente en los pulmones, el cerebro, el bazo, el corazón y los riñones. Loxapina se une en un 96,6% a las proteínas plasmáticas humanas.

Biotransformación:

Loxapina se metaboliza ampliamente en el hígado y se forman múltiples metabolitos. Las principales rutas metabólicas incluyen la hidroxilación para formar 8-OH-loxapina y 7-OH-loxapina, la N-oxidación para formar N-óxido de loxapina y la desmetilación para formar amoxapina. Para ADASUVE, el orden de los metabolitos observado en seres humanos (en base a la exposición sistémica) fue 8-OH-loxapina >> N-óxido de loxapina > 7-OH-loxapina > amoxapina, con niveles plasmáticos de 8-OH-loxapina similares a los del compuesto parental. La 8-OH-loxapina no es farmacológicamente activa en el receptor D2, mientras que el metabolito minoritario, 7-OH-loxapina tiene una alta afinidad de unión por estos receptores.

La loxapina es un sustrato de varias isoenzimas de CYP450. En los estudios in vitro se ha demostrado que la 7-OH-loxapina se forma principalmente mediante las CYP 3A4 y 2D6, la 8-OH-loxapina se forma principalmente mediante CYP1A2, la amoxapina se forma principalmente mediante CYP3A4, 2C19 y 2C8 y el N-óxido de loxapina se forma mediante FMO.

Eliminación:

La excreción de loxapina se produce principalmente en las primeras 24 horas. Los metabolitos se excretan en la orina en forma de conjugados y en las heces sin conjugar. La semivida de eliminación terminal ($T_{1/2}$) varió de 6 a 8 horas.

Linealidad/No linealidad:

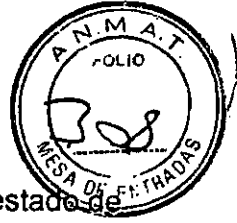
Las concentraciones medias de loxapina en plasma tras la administración de ADASUVE fueron lineales en el intervalo de dosis clínicas. El ABC0-2h, el ABCinf, y la $C_{máx}$ aumentaron de un modo dependiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales de pacientes:

Fumadores:

Un análisis farmacocinético poblacional que comparó las exposiciones en fumadores frente a no fumadores indicó que fumar, que induce CYP1A2, tenía un efecto mínimo

3883



sobre la exposición a ADASUVE. No se recomienda ajustar la dosis según el estado de fumador/no fumador.

En mujeres fumadoras, la exposición (ABC_{inf}) a ADASUVE y a su metabolito activo 7-OH-loxapina es menor que en mujeres no fumadoras (84% frente a 109% en la relación 7-OH-loxapina/Loxapina), lo cual se debe, probablemente, a un incremento del aclaramiento de la loxapina en los fumadores.

Características demográficas:

No se observaron diferencias significativas en la exposición ni en la disposición de loxapina tras la administración de ADASUVE según edad, sexo, raza, peso o índice de masa corporal (IMC).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de seguridad no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, de toxicidad a dosis repetidas y de genotoxicidad, a excepción de los cambios en los tejidos reproductores relacionados con la farmacología extendida de la loxapina. Cambios similares, por ejemplo ginecomastia, son conocidos en seres humanos, pero sólo tras la administración a largo plazo de medicamentos que causan hiperprolactinemia.

Las ratas hembra no se aparearon debido a diestro persistente tras tratamiento oral con loxapina. En estudios de desarrollo embrionario/fetal y perinatal se han mostrado signos de retraso del desarrollo (menor peso, retraso de la osificación, hidronefrosis, hidrouréter y/o pelvis renal distendida con un número menor o ausencia de papilas), además de un mayor número de muertes perinatales y neonatales en la descendencia de ratas tratadas desde la mitad de la gestación con dosis orales inferiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos para ADASUVE en base mg/m².

Posología y forma de administración:

ADASUVE sólo se administrará en un contexto hospitalario y bajo la supervisión de un profesional sanitario.

Se deberá disponer de tratamiento broncodilatador con beta-agonistas de acción rápida para tratar posibles efectos adversos respiratorios graves (broncoespasmo).

Posología

La dosis inicial recomendada de ADASUVE es 9,1 mg. En caso necesario, se puede administrar una segunda dosis a las 2 horas de la primera. No se administrarán más de dos dosis.

Se puede administrar una dosis menor, de 4,5 mg, si el paciente no toleró la primera dosis de 9,1 mg o si el médico decide que una dosis menor es más adecuada.

El paciente debe estar en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

Ancianos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes mayores de 65 años de edad. No se dispone de datos.

Insuficiencia renal y/o hepática: ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se dispone de datos.

Población pediátrica: No debe utilizarse en menores de 18 años. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADASUVE en niños (menores de 18 años de edad). No se dispone de datos.

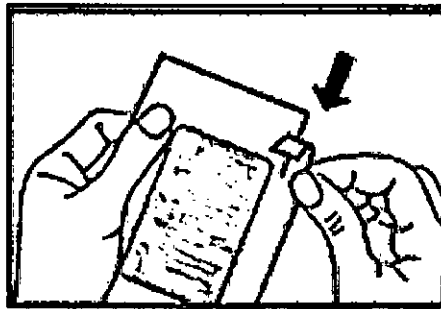
Forma de administración: Vía inhalatoria.

El producto está envasado en una bolsa sellada. **Importante:** No se sacará el producto de la bolsa hasta que se vaya a usar.

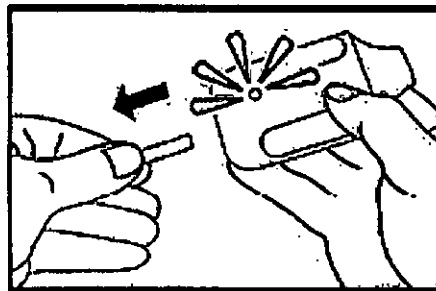
Cuando sea necesario, se extraerá el producto de la bolsa. Una vez retirada la pestaña aparecerá una luz verde, que indica que el producto está listo para usar (Nota: una vez retirada la pestaña, el producto debe utilizarse en un plazo de 15 minutos). Para administrar el medicamento, el paciente inhala a través de una boquilla con una inspiración profunda y continuada. Una vez realizada la inhalación, se retirará la boquilla de la boca y se contendrá la respiración unos segundos. El medicamento se habrá administrado cuando la luz verde se apague. Es posible que el dispositivo exterior se caliente durante el uso. Esto es normal.

Leer los 5 pasos siguientes antes de administrar ADASUVE a un paciente

1. Abrir la bolsa. No abrir la bolsa hasta que se vaya a usar. Para la apertura, rasgar la bolsa de aluminio y extraer el inhalador de su embalaje.



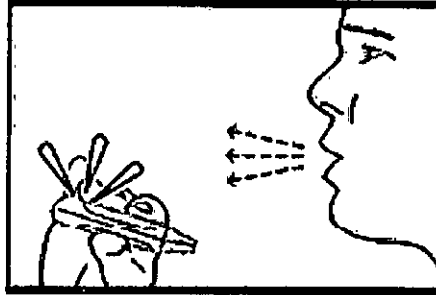
2. Tirar de la pestaña. Tirar fuerte de la pestaña de plástico desde la parte posterior del inhalador. Se encenderá la luz verde, que indica que el inhalador está listo para usar.



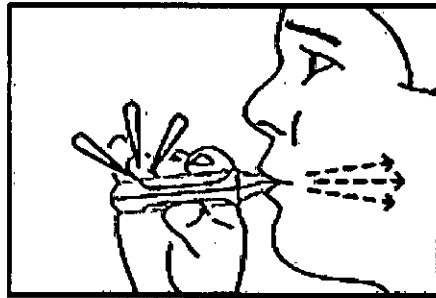
Úselo dentro de los primeros 15 minutos después de retirar la pestaña (o hasta que la luz verde se apague) para evitar la desactivación automática del inhalador.

Dé instrucciones al paciente para que:

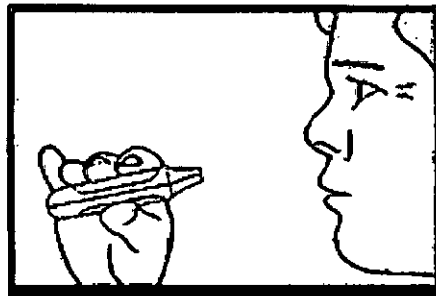
3. Exhale. Mantenga el inhalador lejos de la boca y exhale completamente para vaciar los pulmones.



4. Inhale. Inhale a través de la boquilla con una inspiración profunda y continua. **IMPORTANTE:** Compruebe que la luz verde se apaga después de la inhalación.



5. Contenga la respiración. Retire la boquilla de la boca y contenga la respiración unos segundos.



Nota: Si la luz verde sigue encendida después de que el paciente haya inhalado, indique al paciente que repita los pasos 3 a 5.

Se deberá disponer de un broncodilatador beta-agonista de acción rápida para tratar el posible broncoespasmo.

Se tendrá al paciente en observación durante la primera hora después de cada dosis para detectar los posibles signos y síntomas de broncoespasmo.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a la amoxapina.

Pacientes con signos/síntomas respiratorios agudos (p.ej., sibilancias) o con enfermedad activa de las vías respiratorias (como asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC])

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Es importante un uso correcto del inhalador ADASUVE para la administración de la dosis completa de loxapina.

Los profesionales sanitarios se asegurarán de que el paciente utiliza el inhalador adecuadamente.

ADASUVE puede tener una eficacia limitada en los pacientes que están tomando medicamentos concomitantes, principalmente otros antipsicóticos.

Broncoespasmo:

En ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes con asma o EPOC, se ha observado broncoespasmo con mucha frecuencia. Cuando se produjo, normalmente se notificó en los 25 minutos posteriores a la dosis. En consecuencia, se vigilará convenientemente a los pacientes tratados con ADASUVE tras la administración de la dosis. ADASUVE no se ha estudiado en pacientes con otras formas de enfermedad pulmonar. Si se produce broncoespasmo tras el tratamiento con ADASUVE, se puede tratar con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida, por ejemplo salbutamol (ver las secciones 4.2 y 4.8). ADASUVE no se volverá a administrar a pacientes que hayan desarrollado algún signo/síntoma respiratorio.

Hipoventilación:

Dados los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) de la loxapina, ADASUVE se usará con precaución en los pacientes con afectación respiratoria, como por ejemplo los pacientes con descenso en el nivel de conciencia o pacientes con depresión del SNC por alcoholismo u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc.

Pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:

ADASUVE no se ha estudiado en pacientes ancianos, incluidos los pacientes con psicosis relacionada con demencia. En los estudios clínicos realizados con medicamentos antipsicóticos atípicos y convencionales se ha demostrado que los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia presentan un mayor riesgo de muerte frente a los tratados con placebo. ADASUVE no está indicado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Síntomas extrapiramidales:

Los síntomas extrapiramidales (como la distonía aguda) son efectos de clase conocidos de los antipsicóticos. ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de síntomas extrapiramidales.

Discinesia tardía:

Si aparecen signos y síntomas de discinesia tardía en un paciente en tratamiento con loxapina debe considerarse la interrupción del mismo. Estos síntomas pueden empeorar temporalmente o incluso aparecer tras la interrupción del tratamiento.



Síndrome neuroléptico maligno (SNM):

Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, estado mental alterado y signos de inestabilidad autónoma (pulso o tensión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Otros signos pueden incluir niveles elevados de creatinina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM o presenta fiebre alta sin razón aparente sin otras manifestaciones clínicas de SNM, se debe suspender el tratamiento con ADASUVE.

Hipotensión:

Se ha referido hipotensión leve en ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes agitados tratados con ADASUVE. Si se requiere la administración de vasopresores, se prefiere utilizar noradrenalina o fenilefrina. No se recomienda el uso de adrenalina, ya que la estimulación de los beta-adrenoceptores puede empeorar la hipotensión en el contexto de un bloqueo parcial de los alfa-adrenoceptores inducido por loxapina.

Cardiovasculares:

No se dispone de datos sobre el uso de ADASUVE en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes. No se recomienda su uso en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular o afecciones que predispondrían a los pacientes a sufrir hipotensión (deshidratación, hipovolemia y tratamiento con medicamentos antihipertensores).

Intervalo QT:

La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada a una dosis única de ADASUVE. Se debe actuar con precaución cuando ADASUVE se administra a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Se desconoce el posible riesgo de prolongación de QTc tras varias dosis y la interacción con medicamentos que se sabe que pueden prolongar el intervalo QTc.

Crisis/Convulsiones:

La loxapina se utilizará con precaución en pacientes con historial conocido de convulsiones, ya que disminuye el umbral de las convulsiones. Se han referido crisis en pacientes tratados con loxapina oral a niveles de dosis antipsicóticas y se pueden producir en pacientes epilépticos, incluso aunque se mantenga la terapia con fármacos anticonvulsivos de rutina.

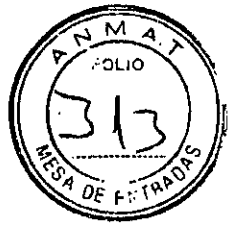
Actividad anticolinérgica:

Dada la acción anticolinérgica, ADASUVE se administrará con precaución en pacientes con glaucoma o tendencia a retención de orina, en particular con la administración concomitante de medicamentos antiparkinsonianos de tipo anticolinérgico.

Intoxicación o enfermedad física (delirio):

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADASUVE en pacientes con agitación por intoxicación o enfermedad física (delirio). ADASUVE se utilizará con precaución en pacientes intoxicados o con delirio.

3883



Interacciones medicamentosas:

No se han realizado estudios formales de las interacciones.

Potencial de que ADASUVE afecte a otros medicamentos:

No cabe esperar que la loxapina produzca interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes con medicamentos que se metabolizan a través de isoenzimas del citocromo P450 (CYP450). El potencial de que la loxapina y sus metabolitos (amoxapina, 7-OH-loxapina, 8-OH-loxapina y N-óxido de loxapina) inhiban el metabolismo de fármacos mediado por CYP450 se ha investigado in vitro para las CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4. No se observó inhibición significativa.

La administración concomitante de benzodiazepinas u otros hipnosedantes o depresores respiratorios se puede asociar a una sedación excesiva y a depresión o fallo respiratorio. Si se considera necesario administrar benzodiazepinas además de loxapina, se vigilará que no se produzca una sedación excesiva o hipotensión ortostática en los pacientes.

Se recomienda actuar con precaución si se combina loxapina con otros medicamentos que se sabe que disminuyen el umbral de las convulsiones, por ejemplo fenotiazinas o butirofenonas, clozapina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tramadol, mefloquina.

En estudios in vitro se ha indicado que loxapina no es sustrato de la glicoproteína P (P-gp), pero sí la inhibe. No obstante, a concentraciones terapéuticas no se cree que inhiba el transporte mediado por la P-gp de otros medicamentos de un modo clínicamente significativo.

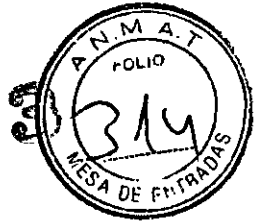
Dado que los principales efectos de loxapina son sobre el SNC, ADASUVE se utilizará con precaución en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, por ejemplo ansiolíticos, la mayoría de los antipsicóticos, hipnóticos, opiáceos etc. El uso de loxapina en pacientes con intoxicación por alcohol o medicamentos (prescritos o ilícitos) no se ha evaluado. La loxapina puede producir depresión respiratoria grave si se combina con otros depresores del SNC.

Potencial de que otros medicamentos afecten a ADASUVE:

La loxapina es un sustrato de las monooxigenasas que contienen flavina (FMO) y de varias isoenzimas del citocromo CYP450. Por tanto, el riesgo de interacciones metabólicas causadas por un efecto sobre una isoforma individual es limitado. Se debe actuar con precaución en pacientes en tratamiento concomitante con otros medicamentos inhibidores o inductores de estas enzimas, en concreto si se sabe que el medicamento concomitante inhibe o induce varias de las enzimas implicadas en el metabolismo de la loxapina. Dichos medicamentos pueden modificar la eficacia y la seguridad de ADASUVE de un modo irregular. Si es posible, se evitará el uso concomitante de inhibidores de CYP1A2 (p. ej., fluvoxamina, ciprofloxacino, enoxacino, propranolol y refecoxib).

Adrenalina: La administración conjunta de loxapina y adrenalina puede dar lugar a un empeoramiento de la hipotensión.

388



Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo y Lactancia: "El médico en caso de ser necesario evaluará relación riesgo beneficio y durante la lactancia si el médico considera necesario su uso, suspenderá la lactancia"

Embarazo:

Los recién nacidos expuestos repetidamente a antipsicóticos durante el tercer trimestre del embarazo presentan riesgo de reacciones adversas, incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de abstinencia de gravedad y duración variable tras el parto. Se han notificado casos de agitación, hipertonia, hipotonia, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias. Por consiguiente, se debe considerar vigilar estrechamente a los recién nacidos. ADASUVE solo se usará durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el posible riesgo para el feto.

Lactancia:

Se desconoce la magnitud de la excreción de loxapina o sus metabolitos en la leche materna. No obstante, se ha demostrado que loxapina y sus metabolitos son transportados en la leche de perras lactantes. Se recomienda que las mujeres no amamenten durante un periodo de 48 horas tras la administración de loxapina y que desechen la leche producida durante ese periodo.

Fertilidad:

No se dispone de datos específicos sobre la fertilidad en seres humanos. Se sabe que en seres humanos, el tratamiento prolongado con antipsicóticos puede conducir a pérdida de la libido y amenorrea. En ratas hembra se han observado efectos sobre la reproducción.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

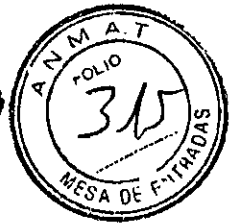
No se han realizado estudios de los efectos de loxapina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Dado que puede causar somnolencia / sedación, fatiga o mareos, los pacientes no deberán manejar maquinaria peligrosa, incluidos vehículos a motor, hasta que estén razonablemente seguros de que la loxapina no les afecta de forma negativa. La influencia de ADASUVE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es muy significativa.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La evaluación de las reacciones adversas a partir de datos de estudios clínicos se basa en dos ensayos clínicos de fase 3 y uno de fase 2A de corta duración (24 horas) y controlados con placebo, que reclutaron 524 pacientes adultos con agitación asociada a esquizofrenia (incluyendo 27 pacientes con trastorno esquizoafectivo) o trastorno bipolar, tratados con ADASUVE 4,5 mg (265 pacientes) o ADASUVE 9,1 mg (259 pacientes).

En estudios con pacientes agitados se notificó broncoespasmo como una reacción adversa infrecuente pero grave, mientras que en pacientes con enfermedad activa de las vías respiratorias, fue frecuente y a menudo requirió tratamiento con un broncodilatador beta-agonista de acción rápida. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con ADASUVE fueron disgeusia, sedación/somnolencia y mareos (los mareos fueron más habituales tras el tratamiento con placebo que con loxapina).



Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas indicadas a continuación se clasifican usando la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: Reacciones adversas:

Clasificación MedDra por órganos y sistemas
Trastornos del Sistema Nervioso: Muy frecuentes: Sedación y somnolencia Frecuentes: mareos Poco frecuentes: Disonía, discinesia, crisis oculogira, temblor, acatisia/inquietud.
Trastornos Vasculares: Poco frecuentes: hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: irritación de garganta Poco frecuentes: Broncoespasmo (incluida disnea)
Trastornos gastrointestinales: Muy Frecuentes: Disgeusia Frecuentes: Sequedad de boca
Trastornos generales y en el lugar de administración: Frecuentes: Fatiga

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Broncoespasmo:

En ensayos clínicos de corta duración (24 horas) y controlados con placebo en pacientes con agitación asociada a esquizofrenia o trastorno bipolar sin enfermedad activa de las vías respiratorias el broncoespasmo (que incluye notificaciones de sibilancias, disnea o tos) fue poco frecuente en los pacientes tratados con ADASUVE. No obstante, en los ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con asma persistente de leve a moderada o con EPOC de moderada a grave, las reacciones adversas de broncoespasmo fueron muy frecuentes. La mayoría de estos acontecimientos se produjo en los 25 minutos posteriores a la dosis, fueron de gravedad leve a moderada y se pudieron aliviar con un broncodilatador inhalado.

Reacciones adversas observadas con el uso de loxapina oral crónica:

Con la administración oral crónica de loxapina se notificaron reacciones adversas entre las que se incluyen sedación y somnolencia, síntomas extrapiramidales (p. ej., temblor, acatisia, rigidez y distonía), efectos cardiovasculares (p. ej., taquicardia, hipotensión, hipertensión, hipotensión ortostática, mareos y síncope) y efectos anticolinérgicos (p. ej., xeroftalmia, visión borrosa y retención urinaria).

Sobredosificación:

No se han notificado casos de sobredosis con ADASUVE en los estudios clínicos. En caso de sobredosis accidental, los signos y síntomas dependerán del número de unidades tomadas y de la tolerabilidad de cada paciente. Como cabría esperar a partir de las acciones farmacológicas de la loxapina, los hallazgos clínicos pueden variar

desde depresión leve del SNC y del sistema cardiovascular a hipotensión profunda, depresión respiratoria e inconsciencia. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan síntomas extrapiramidales y/o crisis convulsivas. También se ha notificado insuficiencia renal tras sobredosis de loxapina oral.

El tratamiento de la sobredosis es esencialmente sintomático y de apoyo. La hipotensión grave podría responder a la administración de noradrenalina o fenilefrina. No se debe usar adrenalina, ya que su uso en pacientes con bloqueo adrenérgico parcial puede reducir más la presión arterial. Las reacciones extrapiramidales graves se tratan con agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos o con difenhidramina clorhidrato y se iniciará terapia con anticonvulsivos según esté indicado. Otras medidas incluyen oxígeno y fluidos intravenosos.

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 // 0800-333-0160.
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 // 4801-7767

Presentaciones:

Contenido de ADASUVE

El principio activo es loxapina. Cada inhalador de dosis única contiene 10 mg y dispensa 9.1 mg de loxapina.

Aspecto de ADASUVE y contenido del envase

Adasuve 9.1 mg para inhalación (unidosis) consiste en un inhalador con boquilla de plástico blanco desechable y de un solo uso que contiene loxapina. ADASUVE está envasado en una bolsa de aluminio sellada que contiene un inhalador de una dosis. ADASUVE 9.1 mg se presenta en una caja de una unidad y una caja de 5 unidades.

Conservación:

Mantener en su envase original, en lugar seco, a temperatura no superior a 25 °C. No usar una vez superada la fecha de caducidad que figura en el envase.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA SUJETO A PLAN DE GESTION DE RIESGO

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

Elaborador y acondicionamiento primario: ALEXZA PHARMACEUTICALS INC
Sherlin Court 2091 Montain View USA, CALIFORNIA CP (94043)
Teléfono 1-800-284-0062 Fax 1- 800-284-0062

Acondicionamiento secundario: FERRER INTERNACIONAL S.A.
Joan Buscalla 1-9
08173 Sant Cugat del Vallés
Barcelona, ESPAÑA

3883



Importador: LABORATORIO FERRER S.A. ARGENTINA
Arismendi 2441 – CABA 1427.
Teléfono: 5129-5555 / Fax: 4584-1593
Director Técnico: Pablo M. Kearney - Farmacéutico.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019010-13-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3883**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por FERRER ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ADASUVE

Nombre/s genérico/s: LOXAPINA

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESPAÑA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESPAÑA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ALEXZA PHARMACEUTICALS INC. (GRANEL Y ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO) Y FERRER INTERNACIONAL S.A. (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO).

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STIERLIN COURT 2091, MOUNTAIN VIEW, CALIFORNIA, CP 94043, ESTADOS UNIDOS (ALEXZA PHARMACEUTICALS INC.), JOAN BUSCALLA 1-9 08173, SANT CUGAT DEL



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

VALLÈS, BARCELONA, ESPAÑA (FERRER INTERNACIONAL S.A.).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: ARISMENDI 2441,
CIUDAD DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: POLVO P/INHALAR.

Nombre Comercial: ADASUVE.

Clasificación ATC: N05AH01.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL RÁPIDO CONTROL DE LA AGITACIÓN LEVE A MODERADA, EN PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA O TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV).

Concentración/es: 9.1 mg DE LOXAPINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LOXAPINA 9.1 mg.

Excipientes: -.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: NASAL.

Envase/s Primario/s: BOLSA DE ALUMINIO MULTILAMINADA SELLADA QUE CONTIENE UN DISPOSITIVO BLANCO MOLDEADO CON POLICARBONATO QUE CORRESPONDE A UNA BOQUILLA EN UN EXTREMO Y UNA PESTAÑA QUE SOBRESALE EN EL OTRO EXTREMO.



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

Presentación: CAJAS CON 1 Y 5 UNIDADES, SIENDO AMBAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta CAJAS CON 1 Y 5 UNIDADES, SIENDO AMBAS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Se extiende a FERRER ARGENTINA S.A. el Certificado N° 57688,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los 20 MAY 2015 días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3883


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.