



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

**DISPOSICIÓN Nº 6090**

**BUENOS AIRES, - 8 SEP. 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019569-10-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ROEMMERS S.A.I.C.F. 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.

5. Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de, 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. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

✓

✗



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

DISPOSICIÓN Nº **6090**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de 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 a fs. 341/348 el laboratorio ROEMMERS S.A.I.C.F. presenta Plan de Gestión de Riesgo, el que fuera aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional a fs. 349.

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 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.

*S*  
*R*



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

**DISPOSICIÓN Nº 6090**

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 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 ROE-3623 y nombre/s genérico/s ASENAPINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por ROEMMERS S.A.I.C.F., 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.

5



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

**DISPOSICIÓN Nº 6090**

ARTICULO 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.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, 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.

5  
ARTICULO 6º - Hácese saber a la firma ROEMMERS S.A.I.C.F. que en caso de incumplimiento del Plan de Gestión de Riesgo presentado, esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica podrá proceder a suspender la comercialización de la especialidad medicinal autorizada por el artículo 1º, si consideraciones de salud pública así lo ameritan.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

↙  
↘



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

**DISPOSICIÓN Nº 6090**

ARTICULO 8º - 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 Nº:1-0047-0000-019569-10-9

DISPOSICIÓN Nº: **6090**

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




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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **6090**

Nombre comercial: ROE-3623

Nombre/s genérico/s: ASENAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ROEMMERS S.A.C.I.F.: JOSÉ E. RODO 6424, CAPITAL FEDERAL y/o ÁLVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Nombre Comercial: ROE-3623 5.

Clasificación ATC: N05AH05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO AGUDO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS. TRATAMIENTO AGUDO DE LOS EPISODIOS MANÍACOS O MIXTOS



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

**6090**

ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS, EN ADULTOS. SI ES USADO DURANTE PERÍODOS PROLONGADOS EL MÉDICO DEBE REEVALUAR PERIÓDICAMENTE SUS BENEFICIOS Y RIESGOS A LARGO PLAZO, EN CADA PACIENTE EN PARTICULAR.

Concentración/es: 5.00 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5.00 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, ESENCIA DE MENTA 1.40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 20.00 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 0.14 mg, MANITOL 38.23 mg, SUCRALOSA 2.50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC - PCTFE INACTINICO, BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

5,



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

6090

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Nombre Comercial: ROE-3623 10.

Clasificación ATC: NO5AH05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO AGUDO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS. TRATAMIENTO AGUDO DE LOS EPISODIOS MANÍACOS O MIXTOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS, EN ADULTOS. SI ES USADO DURANTE PERÍODOS PROLONGADOS EL MÉDICO DEBE REEVALUAR PERIÓDICAMENTE SUS BENEFICIOS Y RIESGOS A LARGO PLAZO, EN CADA PACIENTE EN PARTICULAR.

Concentración/es: 10.000 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 10.000 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.40 mg, ESENCIA DE MENTA 2.80 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40.00 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 0.28 mg, MANITOL 76.46 mg, SUCRALOSA 5.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA, BLISTER AL / PVC - PCTFE INACTÍNICO.

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

S,





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

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS  
SUBLINGUALES.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA  
INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **6090**

*[Handwritten mark]*

*[Handwritten signature]*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

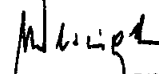


*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **6090**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019569-10-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **6090**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por ROEMMERS S.A.I.C.F., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ROE-3623

Nombre/s genérico/s: ASENAPINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: ROEMMERS S.A.C.I.F.: JOSÉ E. RODO 6424, CAPITAL FEDERAL y/o ÁLVARO BARROS 1113, LUIS GUILLON, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.-

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.



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

Nombre Comercial: ROE-3623 5.

Clasificación ATC: NO5AH05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO AGUDO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS. TRATAMIENTO AGUDO DE LOS EPISODIOS MANÍACOS O MIXTOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS, EN ADULTOS. SI ES USADO DURANTE PERÍODOS PROLONGADOS EL MÉDICO DEBE REEVALUAR PERIÓDICAMENTE SUS BENEFICIOS Y RIESGOS A LARGO PLAZO, EN CADA PACIENTE EN PARTICULAR.

Concentración/es: 5.00 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 5.00 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.70 mg, ESENCIA DE MENTA 1.40 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 20.00 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL 0.14 mg, MANITOL 38.23 mg, SUCRALOSA 2.50 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC - PCTFE INACTINICO, BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA.

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56 y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

M



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLIGUALES.

Nombre Comercial: ROE-3623 10.

Clasificación ATC: N05AH05.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO AGUDO DE LA ESQUIZOFRENIA EN ADULTOS. TRATAMIENTO AGUDO DE LOS EPISODIOS MANÍACOS O MIXTOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I, CON O SIN CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS, EN ADULTOS. SI ES USADO DURANTE PERÍODOS PROLONGADOS EL MÉDICO DEBE REEVALUAR PERIÓDICAMENTE SUS BENEFICIOS Y RIESGOS A LARGO PLAZO, EN CADA PACIENTE EN PARTICULAR.

Concentración/es: 10.000 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: 10.000 mg de ASENAPINA (COMO MALEATO).

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.40 mg, ESENCIA DE MENTA 2.80 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40.00 mg, ACIDO SILICICO CÒLOIDAL 0.28 mg, MANITOL 76.46 mg, SUCRALOSA 5.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA, BLISTER AL / PVC - PCTFE INACTÍNICO.

Presentación: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

Contenido por unidad de venta: 14, 15, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES.

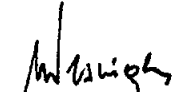
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a ROEMMERS S.A.I.C.F. el Certificado N° 56425, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 8 SEP 2011 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **6090**

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

↙

6090 000092



**ROEMMERS**

INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos sublinguales.

Roe-3623 5

Asenapina

Comprimidos sublinguales

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 5,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,14 mg; Sucralosa 2,50 mg; Almidón pregelatinizado 20,00 mg; Esencia de menta 1,40 mg; Manitol 38,23 mg; Estearato de magnesio 0,70 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

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

Producto medicinal. 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: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

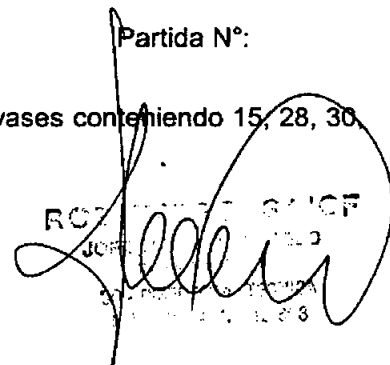
[www.roemmers.com.ar](http://www.roemmers.com.ar)

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos sublinguales.

  
GUSTAVO G. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS S.A.I.C.F.  
JOSÉ E. RODÓ 6424  
C1440AKJ - CAPITAL FEDERAL  
31 DE MARZO DE 2008



**ROEMMERS**

INDUSTRIA ARGENTINA

**6090**

000093

CONTENIDO: Envases conteniendo 14 comprimidos sublinguales.

Roe-3623 10

Asenapina

Comprimidos sublinguales

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 10,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,28 mg; Sucralosa 5,00 mg; Almidón pregelatinizado 40,00 mg; Esencia de menta 2,80 mg; Manitol 76,46 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg.

Posología: Ver prospecto interior.

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

Producto medicinal. 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: Mirta Beatriz Fariña – Farmacéutica

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

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.


Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

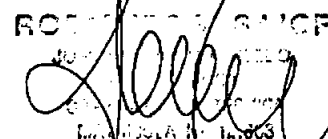
[www.roemmers.com.ar](http://www.roemmers.com.ar)

Fecha de Vencimiento:

Partida N°:

NOTA: Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos sublinguales.

  
GUSTAVO B. SANTOLI  
APODERADO

  
ROEMMERS S.A.I.C.F.  
MIRTA BEATRIZ FARIÑA  
DIRECTORA TÉCNICA  
FARMACÉUTICA





**ROEMMERS**  
INDUSTRIA ARGENTINA

6090



VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Roe-3623  
Asenapina  
Comprimidos sublinguales  
Vía oral

### FÓRMULAS

#### Roe-3623 5

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 5,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,14 mg; Sucralosa 2,50 mg; Almidón pregelatinizado 20,00 mg; Esencia de menta 1,40 mg; Manitol 38,23 mg; Estearato de magnesio 0,70 mg.

#### Roe-3623 10

Cada comprimido sublingual contiene: Asenapina (como Maleato) 10,00 mg. Excipientes: Ácido silícico coloidal 0,28 mg; Sucralosa 5,00 mg; Almidón pregelatinizado 40,00 mg; Esencia de menta 2,80 mg; Manitol 76,46 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico.

### INDICACIONES

Tratamiento agudo de la esquizofrenia en adultos. Tratamiento agudo de los episodios maníacos o mixtos asociados con el trastorno bipolar I, con o sin características psicóticas, en adultos. Si Roe-3623 es usado durante periodos prolongados, el médico debe reevaluar periódicamente sus beneficios y riesgos a largo plazo, en cada paciente en particular.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Como sucede con otros antipsicóticos atípicos, se desconoce el mecanismo exacto de acción de la Asenapina. Se ha descrito que su eficacia en la esquizofrenia puede deberse a una combinación de efectos antagonistas sobre los receptores  $D_2$  y  $5-HT_{2A}$ . También se ha informado que presenta alta afinidad y antagonismo por los receptores de la serotonina  $5-HT_{1A}$ ,  $5-HT_{1B}$ ,  $5-HT_{2A}$ ,  $5-HT_{2B}$ ,  $5-HT_{2C}$ ,  $5-HT_5$ ,  $5-HT_6$  y  $5HT_7$ ; de la dopamina  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ , adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  e histamínicos  $H_1$ ; y afinidad moderada por los receptores  $H_2$ . No presenta afinidad significativa por los receptores colinérgicos muscarínicos

**Farmacocinética:** Luego de la administración sublingual es rápidamente absorbida con una concentración plasmática máxima ( $T_{máx}$ ) de 0.5 a 1.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de la Asenapina administrada por vía sublingual es de 35%. La biodisponibilidad de la Asenapina deglutida es menor de 2%. Debe evitarse la toma de líquidos o alimentos durante los 10 minutos posteriores a la administración de Asenapina sublingual porque disminuyen

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APODERADA

ROEMMERS SAICF  
MARTA B. FARINA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8269



**ROEMMERS**

significativamente la exposición a la droga. La droga se distribuye rápida y ampliamente en el organismo, con un volumen de distribución de 20 - 25 l/kg, que indica una distribución extravascular extensa. Se une ampliamente a las proteínas del plasma (95%), incluyendo la albúmina y la  $\alpha$ 1-glucoproteína ácida. Las principales vías metabólicas son la glucuronidación directa por la UDP-glucuronosiltransferasa 1-4 (UGT1A4) y el metabolismo oxidativo por las isoenzimas del citocromo P450 (principalmente la CYP1A2). La Asenapina es una droga con clearance elevado, influenciado principalmente por cambios en el flujo sanguíneo hepático, más que por cambios en la actividad enzimática. Luego de una fase de distribución rápida, la vida media terminal de la Asenapina es de aproximadamente 24 horas. Las concentraciones del estado estable se alcanzan a los tres días con la administración dos veces por día. Luego de la administración de una dosis única de Asenapina marcada con C<sup>14</sup>, 50% se recuperó en la orina y 40% en las heces. Se han identificado alrededor del 50% de los derivados circulantes en el plasma, el predominante fue el N<sup>+</sup>-glucurónido de asenapina; otros fueron N-desmetilasenapina, N-carbamoil glucurónido de N-desmetilasenapina, y Asenapina sin cambios en pequeñas cantidades. La actividad farmacológica es debida principalmente a la droga madre. Se ha informado que la Asenapina es sustrato de la UDP-glucuronosiltransferasa 1-4 (UGT1A4), del CYP1A2 y en menor proporción del CYP3A4 y del CYP2D6. Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Asenapina no produce inducción de la actividad del CYP1A2 o del CYP3A4. Se ha informado que fumar tabaco, que induce el CYP1A2, no tuvo efecto sobre el clearance de Asenapina. El consumo de alimentos inmediatamente antes de la administración sublingual de Asenapina redujo la exposición a la droga un 20%, el consumo de alimentos 4 horas después de la administración sublingual disminuyó la exposición un 10%, probablemente por aumento del flujo sanguíneo hepático. La exposición a la droga luego de administrar agua 10 minutos después de una dosis sublingual fue equivalente a la observada cuando el agua se administró 30 minutos después de la dosis. Se ha informado disminución de la exposición a la droga con la administración de agua a los 2 minutos (disminución de 19%) y 5 minutos (disminución de 10%) de la dosis.

**Insuficiencia hepática:** Se ha informado que en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B) la exposición a la Asenapina aumentó un 12%, indicando que en estos casos no se requiere una modificación de la dosis. En sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) la exposición a la Asenapina fue siete veces mayor que en individuos con función hepática normal. No está recomendado usar Asenapina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

**Insuficiencia renal:** La exposición a la Asenapina fue similar en sujetos con grados variables de insuficiencia renal y en individuos con función renal normal. No es necesario ajustar la dosis de acuerdo con el grado de insuficiencia renal.

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APROBADA

ROEMMERS SAIGF  
MIRTA B. FARIÑA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 2269



**ROEMMERS**

Pacientes ancianos: Los pacientes ancianos con psicosis presentaron concentraciones plasmáticas 30 a 40% mayores que los adultos jóvenes y un aumento de la exposición que varió entre 30% y dos veces respecto de los adultos más jóvenes.

No se han informado diferencias farmacocinéticas relacionadas con la raza o el género.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

#### Adultos

##### Esquizofrenia:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces por día. Se ha informado que las dosis mayores no aumentan los beneficios pero incrementan ciertas reacciones adversas. No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día.

Tratamiento de mantenimiento: Si bien no existe evidencia disponible para determinar cuánto tiempo debe durar el tratamiento, en general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen el tratamiento más allá de la respuesta aguda.

##### Trastorno bipolar:

Tratamiento agudo: La dosis inicial recomendada y mantenida en la gran mayoría de los casos es de 10 mg dos veces por día. Esta dosis puede ser disminuida a 5 mg dos veces por día si se presentan reacciones adversas. No existen datos sobre la seguridad de dosis mayores de 10 mg dos veces por día.

Tratamiento de mantenimiento: Si bien no existe evidencia disponible para determinar cuánto tiempo debe durar el tratamiento en los pacientes bipolares, en general se recomienda que los pacientes que respondieron continúen el tratamiento más allá de la respuesta aguda.

Dosificación en poblaciones especiales: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) y deberá guardarse precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) se han informado aumentos de siete veces en la concentración plasmática de Asenapina. Por tal motivo, Roe-3623 no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa. No son necesarios ajustes de dosis de rutina sobre la base de la edad, el género, la raza o el grado de alteración de la función renal.

Cambio de otros antipsicóticos: No existen datos específicos sobre el cambio de otros antipsicóticos por Asenapina, ni sobre la administración concomitante en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar. La interrupción inmediata del tratamiento antipsicótico previo puede ser aceptable para algunos pacientes con esquizofrenia y una interrupción más gradual puede ser más apropiada para otros. En todos los casos, el periodo de superposición de la administración de antipsicóticos debe reducirse al mínimo.

GRACIELA B. SHINYASHIKI

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARINA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA Nº 8269



**ROEMMERS**



**FORMA DE ADMINISTRACIÓN:** Los comprimidos de Roe- 3623 son para administración sublingual. Para asegurar la absorción óptima debe instruirse a los pacientes para que coloquen los comprimidos debajo de la lengua y permitan que estos se disuelvan completamente. Los comprimidos se disuelven en pocos segundos al tomar contacto con la saliva. Los comprimidos sublinguales de Roe-3623 no deben ser triturados, masticados, ni tragados. Los pacientes no deben comer ni beber durante los 10 minutos siguientes a la administración.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la Asenapina o a cualquier componente del producto.


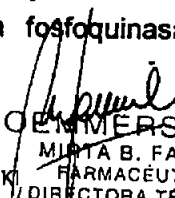
#### ADVERTENCIAS

**Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia:** Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia tratados con drogas antipsicóticas presentan mayor riesgo de mortalidad. Los análisis de 17 estudios controlados con un placebo (duración modal de 10 semanas), realizados, en su mayoría, en pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco de 1,6 a 1,7 veces el riesgo observado en los pacientes tratados con un placebo. Durante un estudio controlado típico de 10 semanas de duración, la tasa de mortalidad de los pacientes tratados con el fármaco fue de aproximadamente el 4,5%, en comparación con una tasa de aproximadamente el 2,6% en el grupo tratado con un placebo. Si bien las causas de mortalidad fueron diversas, aparentemente, la mayoría de las muertes fue de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, de manera similar a lo que ocurre con los antipsicóticos atípicos, el tratamiento con antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad. No se sabe con claridad en qué medida pueden atribuirse a los antipsicóticos los hallazgos de aumento en la mortalidad de los estudios observacionales y en qué medida se pueden atribuir a algunas características de los pacientes. La asenapina no está aprobada para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con demencia.

Como es habitual en los medicamentos de reciente comercialización, asenapina se encuentra incorporado dentro de un plan de farmacovigilancia.

#### PRECAUCIONES

En ocasiones se ha informado la presentación de un complejo de síntomas potencialmente fatales denominado síndrome neuroléptico maligno (SNM) con la administración de medicamentos antipsicóticos, incluyendo la Asenapina. Las manifestaciones clínicas del SNM son hipertermia, rigidez muscular, estado mental alterado y evidencia de inestabilidad autonómica (pulso o presión arterial irregulares, taquicardia, diaforesis y disritmia cardíaca). Los signos adicionales pueden incluir elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK),


  
 ROEMMERS SAICF  
 MIRTA B. FARINA  
 FARMACÉUTICA  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA Nº 8289  
 GRACIELA B. SHINYASHIKI  
 APODERADA



**ROEMMERS**

mioglobulinuria (rabdomiolisis) e insuficiencia renal aguda. La evaluación diagnóstica de pacientes con este síndrome es complicada. Es importante excluir los casos en que la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica seria concomitante (por ejemplo, neumonía, infección sistémica) y signos y síntomas extrapiramidales no tratados o tratados inadecuadamente. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen la toxicidad anticolinérgica central, el golpe de calor, la fiebre medicamentosa y otras patologías primarias del sistema nervioso central. El manejo del síndrome debe incluir: 1) la inmediata interrupción de los fármacos antipsicóticos y de otros fármacos no esenciales para la terapia concurrente; 2) supervisión médica y tratamiento sintomático intensivo y 3) tratamiento de cualquier problema de salud grave concomitante para el que existan tratamientos específicos. No existe acuerdo acerca de regímenes de tratamientos farmacológicos específicos para el SNM. Si un paciente requiere tratamiento con antipsicóticos después de recuperarse del SNM, la reintroducción potencial de la terapia debe ser cuidadosamente considerada. El paciente debe ser vigilado cuidadosamente, ya que se han informado recidivas de este síndrome.

En los pacientes tratados con antipsicóticos puede presentarse un síndrome de movimientos disquinéticos, involuntarios y potencialmente irreversibles conocido como disquinesia tardía. Aunque la prevalencia del síndrome parece ser mayor entre los ancianos, especialmente en las mujeres ancianas, es imposible determinar al inicio del tratamiento antipsicótico qué pacientes son propensos a desarrollar el síndrome. Tampoco se conoce qué drogas antipsicóticas difieren en su potencial para causar disquinesia tardía. Se cree que el riesgo de desarrollarla y la probabilidad de que se vuelva irreversible aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis acumulada total de medicamentos antipsicóticos administrados al paciente. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque con mucha menor frecuencia, después de períodos de tratamiento relativamente breves con dosis bajas. No se conoce ningún tratamiento específico para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, si se interrumpe el tratamiento antipsicótico. El tratamiento antipsicótico en sí mismo, puede suprimir (total o parcialmente) los signos y síntomas del síndrome, lo que posiblemente contribuya a enmascarar el proceso subyacente. Se desconoce el efecto de la supresión sintomática sobre la evolución a largo plazo del síndrome. El inicio de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para discinesia tardía.

Dadas estas consideraciones, Roe-3623 debe ser indicado de manera de minimizar el riesgo de aparición de disquinesia tardía. El tratamiento crónico con antipsicóticos generalmente debe reservarse para pacientes que sufren de una enfermedad crónica que (1) se sabe que responden a los fármacos antipsicóticos, y (2) para quienes no existen o no

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APOQUERADA

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARIÑA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA Nº 8269



**ROEMMERS**



resultan apropiados otros tratamientos alternativos, igualmente eficaces y potencialmente menos nocivos. En los pacientes que requieren tratamiento crónico se debe buscar la dosis más pequeña y la duración más corta de tratamiento que produzcan una respuesta clínica satisfactoria y se debe reevaluar periódicamente la necesidad de continuar el tratamiento. Debe considerarse la interrupción del tratamiento si se presentan los signos y síntomas de disquinesia tardía en un paciente en tratamiento con Asenapina, aunque algunos pacientes pueden necesitar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

Se ha informado hiperglucemia, en algunos casos extrema y asociada con cetoacidosis o coma hiperosmolar o muerte en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos. Con la Asenapina las reacciones adversas relacionadas con alteración del metabolismo de la glucosa han tenido una incidencia menor del 1% y similar a la del placebo. Existen estudios epidemiológicos que sugieren un mayor riesgo de reacciones adversas relacionadas con la hiperglucemia emergentes del tratamiento con los antipsicóticos atípicos, aunque estos estudios no incluyeron a la Asenapina. Los pacientes con diabetes mellitus que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben ser controlados regularmente para descartar un empeoramiento del control glucémico. Los pacientes con factores de riesgo para la diabetes (por ejemplo, obesidad, antecedentes familiares de diabetes) que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos deben someterse a pruebas de glucemia en ayunas al comienzo del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Todos los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos deben ser controlados para detectar síntomas de hiperglucemia incluyendo polidipsia, poliuria, polifagia y debilidad, si estos síntomas se presentan efectuarse controles de glucemia en ayunas. En algunos casos, la hiperglucemia se resolvió con la discontinuación del antipsicótico atípico, sin embargo, otros pacientes requirieron la continuación de un tratamiento antidiabético a pesar de la interrupción del fármaco antipsicótico.

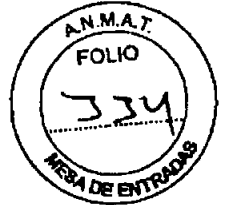
En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) se han informado aumentos de siete veces en la concentración plasmática de Asenapina. Por tal motivo, Roe-3623 no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Se han informado aumentos significativos del peso corporal en el tratamiento a corto plazo de la esquizofrenia y la manía bipolar respecto del placebo. También se observó un aumento significativo del peso corporal en pacientes con esquizofrenia o trastornos esquizoafectivos tratados con Asenapina durante un año.

La Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope en algunos pacientes, especialmente al comienzo del tratamiento, debido a su actividad antagonista  $\alpha$ 1-adrenérgica. Se ha informado que la incidencia de esta reacción adversa fue de 0,2 a 0,6%. También se ha informado hipotensión, bradicardia, pausas del nódulo sinusal. El riesgo de esta secuencia de hipotensión, bradicardia, pausa sinusal podría ser mayor en pacientes no psiquiátricos en comparación con los pacientes psiquiátricos que están posiblemente más

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
A.P. 8269

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARÍÑA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8269



**ROEMMERS**

adaptados a ciertos efectos de las drogas psicotrópicas. Debe instruirse a los pacientes sobre la forma de reducir la aparición de hipotensión ortostática (por ejemplo, sentarse en el borde de la cama durante algunos minutos antes de levantarse a la mañana e incorporarse lentamente desde la posición sentada). La Asenapina debe utilizarse con precaución en los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (antecedentes de infarto de miocardio o cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o anomalías de la conducción), enfermedad cerebrovascular, o condiciones que predispongan al paciente a la hipotensión (deshidratación, hipovolemia, y tratamiento con antihipertensivos) y en los ancianos. La Asenapina debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento con otros medicamentos que pueden inducir hipotensión, bradicardia, o depresión respiratoria o del sistema nervioso central. Se debe considerar el control de los signos vitales ortostáticos en todos estos pacientes y una reducción de la dosis si se produce hipotensión.

Se han informado eventos de leucopenia/neutropenia temporalmente relacionados con los antipsicóticos, incluyendo la Asenapina. También se han informado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales) con otros agentes de la clase. Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen recuento bajo de leucocitos antes del tratamiento y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por drogas. Los pacientes con estos antecedentes deben efectuar recuentos completos de células sanguíneas con frecuencia durante los primeros meses de terapia y la Asenapina debe suspenderse ante la primera señal de disminución de los glóbulos blancos en ausencia de otros factores causales. Los pacientes con neutropenia deben ser controlados cuidadosamente para detectar fiebre u otros síntomas o signos de infección y deben ser tratados inmediatamente si se presentan estos síntomas o signos. En los pacientes con neutropenia severa (recuento absoluto de neutrófilos  $<1.000/mm^3$ ) se debe interrumpir el tratamiento con Asenapina y controlar el recuento de glóbulos blancos hasta su recuperación.

Se ha informado que la Asenapina puede aumentar levemente el intervalo QTc en dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg dos veces al día, con aumentos que van desde 2 hasta 5 ms en comparación con el placebo. Ninguno de los pacientes experimentaron incrementos del intervalo QTc  $\geq 60$  mseg a partir de mediciones de referencia y tampoco se han informado QTc  $\geq 500$  mseg, ni informes de torsade de pointes o cualquier otra reacción adversa asociada con retraso en la repolarización ventricular. Se debe evitar el uso de Roe-3623 en combinación con otros fármacos que se sabe prolongan el QTc incluyendo antiarrítmicos clase 1A (por ejemplo, quinidina, procainamida) o antiarrítmicos clase 3 (por ejemplo, amiodarona, sotalol), medicamentos antipsicóticos (por ejemplo, ziprasidona, clorpromazina, tioridazina) y antibióticos (por ejemplo, gatifloxacina, moxifloxacina). Roe-3623 también debe evitarse en pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas y en otras circunstancias que puedan aumentar el riesgo de la ocurrencia de torsade de pointes y/o muerte súbita en asociación con el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc.

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APODERADA

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARINA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8269



**ROEMMERS**

incluyendo bradicardia, hipopotasemia o hipomagnesemia o prolongación congénita del intervalo QT.


Por el mismo motivo, Roe-3623 deberá usarse con precaución en ancianos, en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular conocida, en pacientes con historia familiar de prolongación del QT, y en pacientes con condiciones que predispongan a la hipotensión.


Como sucede con otras drogas que antagonizan los receptores dopaminérgicos D2, la Asenapina puede elevar los niveles de prolactina y esta elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia puede suprimir la hormona hipotalámica liberadora de gonadotrofinas (GnRH) resultando en la reducción de la secreción de gonadotrofinas hipofisarias. Esto, a su vez, puede inhibir la función reproductora al alterar la esteroidogénesis gonadal tanto en pacientes femeninos como masculinos. También se ha informado galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia en pacientes tratados con drogas que elevan la prolactina. Cuando la hiperprolactinemia sostenida se asocia con hipogonadismo puede conducir a una menor densidad ósea, tanto en hombres como en mujeres. La incidencia de eventos adversos relacionados con los niveles de prolactina anormales fue de 0,4% con Asenapina. Experimentos de cultivo de tejidos indican que aproximadamente un tercio de los cánceres de mama humanos son dependientes de la prolactina in vitro, un factor de importancia potencial si se considera la prescripción de estos fármacos a pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Ni los estudios clínicos ni los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha han mostrado una asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para ser concluyente.

Se han informado convulsiones en alrededor del 0,3% de los pacientes tratados con Asenapina. Como sucede con otros antipsicóticos, Roe-3623 debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que potencialmente disminuyen el umbral convulsivo, por ejemplo, la demencia de Alzheimer. Las condiciones que reducen el umbral convulsivo puede ser más prevalentes en pacientes de 65 años o más.

Se ha informado somnolencia en 13 a 24% de los pacientes tratados con Asenapina. Por lo general fue transitoria, con la mayor incidencia durante la primera semana de tratamiento. La somnolencia (como la sedación) condujeron a la interrupción del tratamiento en el 0,6% de los pacientes en el corto plazo. Los pacientes deben ser advertidos sobre la realización de actividades que requieran alerta mental, como operar maquinarias peligrosas o conducir vehículos, hasta que estén razonablemente seguros de que el tratamiento no los afecta negativamente.

Se ha atribuido a los antipsicóticos la capacidad de alterar la habilidad del organismo para reducir la temperatura corporal central. Se ha informado que en los pacientes tratados con Asenapina, la incidencia de reacciones adversas relacionadas con aumento de la

  
 GRACIELA B. SHINYASHIKI  
 APODERADA

  
 ROEMMERS SAICF  
 MIRTA B. FARINA  
 FARMACÉUTICA  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA N° 8269




**ROEMMERS**

temperatura corporal fue  $\leq 1\%$ . Se recomienda precaución cuando se administra Roe-3623 a pacientes que estén sometidos a condiciones que puedan aumentar la temperatura corporal, como el ejercicio vigoroso, la exposición al calor extremo, el tratamiento con anticolinérgicos o la deshidratación.

La posibilidad de un intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar y la estrecha supervisión de los pacientes de alto riesgo debe acompañar a la terapia con medicamentos. Los médicos deberán prescribir la menor cantidad de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente para reducir el riesgo de sobredosis.

La dismotilidad esofágica y la aspiración han sido asociados con el uso de drogas antipsicóticas. Se ha informado disfagia en 0,1 a 0,2% de los pacientes tratados con dosis terapéuticas de Asenapina (5-10 mg dos veces al día). La neumonía por aspiración es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en pacientes ancianos, en particular aquellos con demencia de Alzheimer avanzada. Roe-3623 no está indicado para el tratamiento de la psicosis relacionada con la demencia y no debe utilizarse en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

La experiencia clínica con Asenapina en pacientes con ciertas enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. La Asenapina no ha sido evaluada en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de los ensayos clínicos previos a la comercialización. Debido al riesgo de hipotensión ortostática, debe tenerse precaución en los pacientes cardíacos.

Se desconoce el potencial de abuso de la Asenapina y su capacidad para inducir tolerancia o dependencia física. Se debe evaluar a los pacientes cuidadosamente para detectar antecedentes de abuso de drogas o signos y síntomas de mal uso o abuso de Roe-3623.

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

Las mujeres que están embarazadas o planean un embarazo y que estén tomando algún tipo de antipsicótico pueden poner en riesgo al recién nacido. Estas drogas pueden producir movimientos musculares anormales y síntomas de retiro en los recién nacidos cuyas madres fueron tratadas con dichas drogas durante el tercer trimestre del embarazo. Los síntomas en los recién nacidos pueden incluir agitación, tono muscular anormalmente aumentado o disminuido, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria severa y dificultad para amamantarse. Mientras que en algunos recién nacidos estos síntomas desaparecieron luego de horas o días y no requirieron tratamiento, en otros casos requirieron hospitalizaciones prolongadas.

Las mujeres que mientras estén tomando medicación antipsicótica queden embarazadas o planeen un embarazo, deberán contactar sin falta a su médico. De quedar embarazadas, no deberían interrumpir la medicación antipsicótica sin hablar antes con su médico, ya que el



GRACIELA BASHINYASHIKI  
APROBADA



ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARINA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8269



**ROEMMERS**

retiro abrupto de la medicación antipsicótica puede causar complicaciones significativas en el tratamiento.

Roe-3623 sólo debería utilizarse durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

**Lactancia:** La Asenapina se excreta en la leche de los animales de experimentación. No se sabe si la Asenapina o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando se administra Roe-3623 a una mujer lactante. Las mujeres que reciben Roe-3623 no deberían amamantar.

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

**Uso geriátrico:** Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo de sufrir hipotensión ortostática con el uso de asenapina, por lo que ROE-3623 deberá usarse con precaución en este grupo. Deben considerarse los factores múltiples que aumentan la respuesta farmacodinámica a la Asenapina y que pueden ocasionar una menor tolerancia u ortostatismo y que requieren un mayor control en los pacientes ancianos. Los pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia presentan mayor riesgo de muerte. Roe-3623 no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis relacionada con la demencia.

**Interacciones medicamentosas:**

No se conocen con certeza los riesgos del uso de Asenapina en combinación con otras drogas. Teniendo en cuenta sus efectos sobre el sistema nervioso central, se debe tener precaución cuando se asocia con otros fármacos de acción central o en pacientes que consumen alcohol. Debido a su antagonismo  $\alpha$ 1-adrenérgico, con potencial para inducir hipotensión, puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Efectos de otras drogas sobre Asenapina: Asenapina se elimina principalmente a través de glucuronidación directa por la UGT1A4 y metabolismo oxidativo por isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente CYP1A2). Se han informado los posibles efectos de los inhibidores de varias de estas vías enzimáticas sobre el clearance de Asenapina. Sólo la fluvoxamina, un inhibidor CYP1A2, produjo aumentos significativos de la  $C_{máx}$  y del AUC que recomiendan precaución en la administración conjunta. Los estudios efectuados con paroxetina (inhibidor CYP2D6), imipramina (inhibidor CYP1A2; 2C19 y 3A4), cimetidina (inhibidor CYP3A4; 2D6 y C1A2), carbamazepina (inductor CYP3A4) y valproato (inhibidor UGT1A4) no produjeron variaciones farmacocinéticas que justifiquen modificar la dosis de Asenapina.

Efectos de Asenapina sobre otras drogas: Los estudios in vitro indican que Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Esto fue confirmado en estudios in vivo efectuados con dextrometorfano e imipramina. Se ha informado que la coadministración de paroxetina (sustrato e inhibidor del CYP2D6) durante el tratamiento con Asenapina en sujetos sanos

  
 ROEMMERS SAICF  
 MIRA B. FARIÑA  
 FARMACÉUTICA  
 GRACIELA B. ORINASHI DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA MATRÍCULA N° 8269


**ROEMMERS**

produjo un aumento de casi 2 veces en la exposición a la paroxetina. La Asenapina puede aumentar los efectos inhibitorios de la paroxetina en su propio metabolismo. Roe-3623 debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que son sustratos e inhibidores de CYP2D6.

### REACCIONES ADVERSAS

Se ha informado que las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en la esquizofrenia fueron: acatisia, hipoestesia oral y somnolencia. En el trastorno bipolar fueron: somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales (excluyendo la acatisia) y aumento de peso. La tasa de interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue de alrededor del 10% tanto en la esquizofrenia como en el trastorno bipolar. En la esquizofrenia no hubieron reacciones adversas con una relación clara con la interrupción, mientras que en el trastorno bipolar la ansiedad y la hipoestesia oral fueron predominantes.

En Advertencias y Precauciones se brindan mayores detalles sobre las siguientes reacciones adversas y situaciones de uso: uso en pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia; síndrome neuroléptico maligno; disquinesia tardía; hiperglucemia y diabetes; aumento de peso corporal; hipotensión ortostática, síncope y otros efectos hemodinámicos; leucopenia, neutropenia, y agranulocitosis; prolongación del intervalo QT; hiperprolactinemia; convulsiones; potencial de deterioro cognitivo y motor; regulación de la temperatura; suicidio; disfagia y aspiración; uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

Las reacciones adversas informadas con una frecuencia  $\geq 2\%$  fueron:

**Generales:** Fatiga, irritabilidad

**Cardiovasculares:** Hipertensión arterial, hipotensión ortostática en el anciano.

**Gastrointestinales:** Constipación, sequedad bucal, hipoestesia oral, hipersecreción salival, malestar estomacal, vómitos, dispepsia, odontalgia.

**Metabólicas:** Aumento del apetito, aumento de peso.

**Musculoesqueléticas:** Artralgia, dolor en las extremidades.

**Neurológicas:** Acatisia (incluyendo hiperquinesia), mareos, síntomas extrapiramidales (disonía, crisis oculogiras, disquinesia, disquinesia tardía, rigidez muscular, parkinsonismo, temblor, blefaroespasmo, tortícolis, trastornos de la marcha, facies enmascarada), disgeusia, cefalea, somnolencia, sedación, hipersomnia.

**Psiquiátricas:** Ansiedad, depresión, insomnio.

En individuos susceptibles pueden ocurrir síntomas de distonía, contracciones anormales prolongadas de grupos musculares, durante los primeros días de tratamiento. Los síntomas distónicos incluyen: espasmo de los músculos del cuello, que a veces progresa hacia el estrechamiento de la garganta, dificultad para tragar, dificultad para respirar y/o protrusión de la lengua. Si bien estos síntomas pueden ocurrir con dosis bajas, son más frecuentes y

GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APODERADA

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARIÑA  
FARMACEÚTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA Nº 8269



**ROEMMERS**

de mayor severidad con dosis altas de los antipsicóticos de primera generación y potencia elevada. El riesgo de distonía aguda es más elevado en los varones más jóvenes.

Se ha informado que la incidencia de reacciones adversas extrapiramidales excluyendo la acatisia fue de alrededor de 10% en la esquizofrenia y de 7% en el trastorno bipolar. La incidencia de la acatisia, fue de alrededor de 6% y 4% en ambos grupos, respectivamente. Además, raramente se han informado las siguientes reacciones adversas que podrían tener importancia clínica. *Sanguíneas y linfáticas*: Trombocitopenia, anemia, neutropenia. *Cardiovasculares*: Taquicardia, bloqueo de rama temporal, hipotensión ortostática, hipotensión, mareos, bradicardia sinusal, prolongación del QT. *Oculares*: Trastornos de la acomodación. *Gastrointestinales*: Parestesia oral, glosodinia, inflamación y edema de la lengua. *Generales*: Reacciones idiosincráticas a la droga. *Trastornos de laboratorio*: Hiponatremia, *Neurológicas*: Disartria, síndrome neuroléptico maligno, convulsiones. *Musculoesqueléticas*: rabdomiolisis. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama*: Disfunción sexual, amenorrea, ginecomastia y galactorrea.

Anormalidades de laboratorio: *Glucemia*: Se han informado aumentos leves de la glucemia en ayunas y una mayor proporción de pacientes con glucemia  $\geq 126$  mg/dl entre los tratados con Asenapina que con placebo. *Lípidos*: Se han informado aumentos leves del colesterol total y los triglicéridos en ayunas en los pacientes tratados con Asenapina. *Transaminasas*: Se han informado elevaciones leves y transitorias de las transaminasas séricas (AST y especialmente ALT) en pacientes tratados con Asenapina. La proporción de pacientes con transaminasas mayores de tres veces el límite superior normal fue de 0,9 a 2,5%. No se observaron casos de injuria hepática más severa. *Prolactina*: Se ha informado un aumento en la proporción de pacientes con elevaciones de prolactina  $\geq 4$  veces el límite superior normal en los pacientes tratados con Asenapina respecto de los pacientes tratados con placebo.

**Sobredosificación**: Se han informado tres casos de sobredosis en seres humanos, la dosis más alta estimada de Asenapina fue de 400 mg. Las reacciones adversas a la dosis más alta incluyeron agitación y confusión. Tratamiento: No existe un antídoto específico para la Asenapina. Debe considerarse la posibilidad de ingestión de medicamentos múltiples. Debe efectuarse un electrocardiograma y el tratamiento debe concentrarse en la terapia de apoyo, el mantenimiento de una vía respiratoria permeable, la oxigenación y la ventilación y el tratamiento de los síntomas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con medidas adecuadas, tales como administración de líquidos por vía intravenosa y/o agentes simpaticomiméticos (no debe usarse adrenalina o dopamina porque la estimulación beta podría empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por la Asenapina). En caso de síntomas extrapiramidales severos, debe administrarse medicación

GRACIELA B. SHINYASHKI

ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARINA  
FARMACEUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8264



**ROEMMERS**

6090



anticolinérgica. La supervisión y vigilancia médica cuidadosa debe continuar hasta la recuperación completa del paciente. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

#### PRESENTACIONES

Roe-3623 5 comprimidos sublinguales: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos sublinguales.

Roe-3623 10 comprimidos sublinguales: Envases conteniendo 14, 15, 28, 30, 56 y 60 comprimidos sublinguales.

Fecha de última revisión:

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

Producto medicinal. 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: Mirta Beatriz Fariña - Farmacéutica

Elaborado en José E. Rodó 6424 - C1440AKJ - Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 -  
B1838CMC-Luis Guillón - Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

[www.roemmers.com.ar](http://www.roemmers.com.ar)

  
GRACIELA B. SHINYASHIKI  
APODERADA

  
ROEMMERS SAICF  
MIRTA B. FARIÑA  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA N° 8289