



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº

7 6 5 0

BUENOS AIRES, 10 NOV 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007554-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AS 10.11.01 / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA MALEATO 7,03 mg (equivalente a 5 mg de asenapina base) – ASENAPINA MALEATO 14,06 mg (equivalente a 10 mg de asenapina base), aprobada por Certificado Nº 57.329.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° **7 6 5 0**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AS 10.11.01 / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA MALEATO 7,03 mg (equivalente a 5 mg de asenapina base) - ASENAPINA MALEATO 14,06 mg (equivalente a 10 mg de asenapina base), aprobada por Certificado Nº 57.329 y Disposición Nº 0001/14, propiedad de la firma BALIARDA S.A.; cuyos textos constan de fojas 34 a 72.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0001/14 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 46, de



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **7 6 5 0**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.329 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-007554-14-9

DISPOSICIÓN Nº **7 6 5 0**

Jfs


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



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

"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7650**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.329 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AS 10.11.01 / ASENAPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, ASENAPINA MALEATO 7,03 mg (equivalente a 5 mg de asenapina base) - ASENAPINA MALEATO 14,06 mg (equivalente a 10 mg de asenapina base).-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0001/14.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015845-12-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0001/14.-	Prospectos de fs. 34 a 72, corresponde desglosar de fs. 34 a 46.-

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



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.329 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

10 NOV 2014

Expediente N° 1-0047-0000-007554-14-9

DISPOSICIÓN N° **2650**

Jfs

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



Proyecto de Prospecto
AS 10.11.01 5 – 10 mg
ASENAPINA
Comprimidos sublinguales

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA

Cada comprimido sublingual de AS 10.11.01 5 mg contiene:

Asenapina maleato 7,03 mg
(equivalente a 5 mg de asenapina base)

Excipientes:

Pharmaburst 41,37 mg
(manitol, sorbitol, maltitol, crospovidona, copovidona,
dióxido de silicio)

Esencia mix de fruta 0,30 mg

Sucralosa 0,30 mg

Estearato de magnesio 1,00 mg

Cada comprimido sublingual de AS 10.11.01 10 mg contiene:

Asenapina maleato 14,06 mg
(equivalente a 10 mg de asenapina base)

Excipientes:

Pharmaburst 39,18 mg
(manitol, sorbitol, maltitol, crospovidona, copovidona,
dióxido de silicio)

Esencia mix de fruta 0,33 mg

Sucralosa 0,33 mg

Estearato de magnesio 1,10 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico atípico (Código ATC: N05AH) .

INDICACIONES

Tratamiento de la Esquizofrenia (DSM IV).


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo Grassano
C. de Especialidad TECNICO
N. 12327



7650



BALIARDA S.S.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El mecanismo de acción de la asenapina, al igual que el de otras drogas utilizadas para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, no se ha determinado completamente; se cree que la actividad antipsicótica de asenapina es debida a la combinación del antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (D_2) y serotoninérgicos tipo 2 ($5-HT_{2A}$).

La asenapina posee alta afinidad por los receptores serotoninérgicos $5-HT_{1A}$, $5-HT_{1B}$, $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$, $5-HT_6$ y $5-HT_7$, dopaminérgicos D_1 , D_2 , D_3 y D_4 , adrenérgicos α_1 y α_2 e histaminérgicos H_1 y moderada actividad por los receptores H_2 . La asenapina ha demostrado escasa afinidad por los receptores muscarínicos colinérgicos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: luego de la administración sublingual, la asenapina se absorbe rápidamente. La $C_{máx}$ promedio es de 4 ng/ml y se alcanza, en promedio luego de 0,5 a 1,5 horas de la toma. La biodisponibilidad sublingual absoluta de 5 mg de asenapina, es de 35%; mientras que cuando se ingiere es baja (<2%, con una formulación de comprimidos orales).


La ingesta de agua después de 2 ó 5 minutos de la administración de asenapina resultó en una disminución en la exposición de asenapina. Por lo tanto, se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración de asenapina.

Distribución: el volumen de distribución es de aproximadamente 20-25 l/kg, indicando una amplia distribución extravascular. La asenapina presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (95 %), incluyendo albúmina y glucoproteína α_1 .

Metabolismo y Eliminación: el metabolismo se lleva a cabo mediante dos vías de biotransformación: glucuronidación directa por UGT1A4 y metabolismo oxidativo por las isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente la CYP1A2).

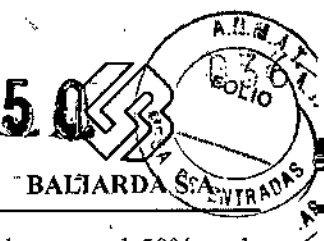
Luego de la administración intravenosa, el clearance de asenapina es de 52 l/h. En esas circunstancias, el clearance hepático es influenciado principalmente por el flujo sanguíneo del hígado y no por los cambios en el clearance intrínseco (por ejemplo la actividad metabólica enzimática). Con una fase inicial de distribución más rápida, la vida media de eliminación de la asenapina es de aproximadamente 24 hs. Tras la administración de dosis de 2 veces por día, las concentraciones de asenapina en el estado estacionario se alcanzan a los 3 días.


Dra. ESTELA FERREYRA
ApoDERADA


Dr. Fossato
FOLIO
127



7650



Con posterioridad a la administración de una dosis única de ^{14}C -asenapina, aproximadamente el 50% y el 40% de la radioactividad administrada se recuperó en orina y heces, respectivamente.

Estudios in vitro indicaron que la asenapina es un sustrato de UGT1A4, CYP1A2 y en menor medida de CYP3A4 y CYP2D6.

Situaciones clínicas particulares:

Ancianos: en pacientes ancianos con psicosis (65-85 años), la exposición a la asenapina fue en promedio de 30 a 40 % mayor en comparación con adultos más jóvenes. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en este grupo etario.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (Child-Pugh A o B) la exposición a la asenapina fue un 12% más alto comparado con individuos con función hepática normal. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda administrar asenapina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

No se han observado cambios farmacocinéticos clínicamente significativos que requieran un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, o en fumadores; tampoco se han observado cambios relacionados con el sexo o la raza.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Esquizofrenia:

Dosis habitual para el tratamiento agudo en adultos: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día.

En estudios controlados a corto plazo no se han demostrado beneficios adicionales con dosis de 10 mg dos veces al día, pero han determinado un claro incremento de ciertas reacciones adversas.

La seguridad en dosis superiores a 10 mg dos veces al día no ha sido evaluada.


Terapia de mantenimiento: La eficacia antipsicótica fue demostrada en un estudio de mantenimiento en pacientes con esquizofrenia. La dosis inicial fue de 5 mg dos veces al día con un aumento de hasta 10 mg dos veces al día después de una semana de tratamiento. Mientras no exista evidencia acerca de la duración del tratamiento con asenapina, los pacientes con esquizofrenia deben ser periódicamente reevaluados para determinar la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

Trastorno bipolar:

Dosis habitual en episodios maníacos o mixtos asociados al Trastorno Bipolar I en adultos:

Como monoterapia: La dosis inicial recomendada y la dosis de mantenimiento en un 90 % de los pacientes evaluados, es de 10 mg dos veces al día. La dosis puede reducirse a 5 mg dos veces al día en función a la tolerabilidad individual y las reacciones adversas.


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Mariela G. Tassone
COORDINADORA TÉCNICA
M. 12027



7.650



BALIARDA S.A.

La seguridad en dosis superiores a 10 mg dos veces al día no ha sido evaluada.

Tratamiento adyuvante: La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día cuando se administra como tratamiento adyuvante con litio o valproato. De acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente la dosis puede incrementarse a 10 mg dos veces al día.

La seguridad en dosis superiores a 10 mg dos veces al día en combinación con litio o valproato no ha sido evaluada.

Terapia de mantenimiento: Si bien se recomienda que los pacientes con Trastorno Bipolar que respondieron continúen el tratamiento más allá de la respuesta aguda, no se dispone de estudios que avalen el tratamiento prolongado de asenapina como monoterapia o como terapia coadyuvante con litio o valproato.

Situaciones particulares:

Insuficiencia hepática: En un estudio realizado con pacientes con insuficiencia hepática y tratados con una dosis simple de 5 mg de asenapina, los resultados han indicado un incremento (7 veces en promedio) en la exposición a la droga en pacientes con insuficiencia hepática severa, comparado con pacientes con función hepática normal. No se recomienda administrar asenapina en pacientes con insuficiencia hepática severa.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada

Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existe experiencia con asenapina en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor a 15 ml/min).

Pacientes geriátricos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes geriátricos.

Cambio de otro antipsicótico a asenapina: Es escasa la información específica acerca del cambio de otro antipsicótico a asenapina, o de la administración concomitante con otros antipsicóticos. La discontinuación inmediata del tratamiento puede ser aceptable para algunos pacientes, mientras que para otros puede ser más apropiada una discontinuación gradual. En todos los casos, el período de superposición en la administración de ambos antipsicóticos debe ser mínimo.

Forma de administración:


Colocar el comprimido bajo la lengua y dejar que se disuelva por completo. Los comprimidos sublinguales no deben triturarse, masticarse ni tragarse. No comer ni beber durante 10 minutos post administración.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto. Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y angioedema.

ADVERTENCIAS


Dña. ESTELA FERRÉYRA
Apoderada


Dña. Estela Ferréyra
D. TASSONÓ
INGENIERO TECNICO
CIN. 12527



7650



BALIARDA S.A.

Incremento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia: los resultados de 17 estudios clínicos placebo controlados, de 10 semanas de duración, en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia, revelaron un aumento del riesgo de muerte de aproximadamente 1,6 a 1,7 veces en el grupo tratado con drogas antipsicóticas atípicas, en comparación con el grupo que recibió placebo. En un estudio clínico controlado de 10 semanas de duración, la incidencia de muerte fue de alrededor de 4,5 % en los pacientes que recibieron un tratamiento activo y de 2,6 % en el grupo placebo. Aunque las causas de muerte fueron variadas, en su mayoría estuvieron asociadas a eventos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (neumonía).

La asenapina no está aprobada para el tratamiento de los pacientes con psicosis relacionada a demencia.

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

Síndrome neuroléptico maligno (SNM): en asociación con el uso de antipsicóticos, incluyendo asenapina, se han reportado un complejo de síntomas potencialmente fatales conocido como el síndrome neuroléptico maligno. En pacientes tratados con asenapina se han reportado raros casos de SNM. Las manifestaciones clínicas del SNM son hiperpirexia, rigidez muscular, alteración del estado mental y evidencia de inestabilidad autonómica (presión sanguínea y pulso irregulares, taquicardia, diaforesis, y arritmia cardíaca). Signos adicionales pueden incluir elevación de la creatinfosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólisis) y falla renal aguda.

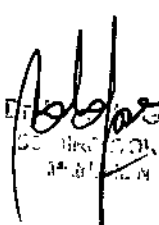
El tratamiento de SNM incluye: 1) discontinuación inmediata de los antipsicóticos y de otras drogas no esenciales para el tratamiento; 2) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico; 3) tratamiento de cualquier otro problema médico serio concomitante para el que se cuente con tratamiento específico.

Si el paciente requiere tratamiento antipsicótico luego de haberse recuperado de este síndrome, es necesario realizar una evaluación estricta de la conveniencia de la reintroducción del tratamiento, la que se efectuará bajo control médico riguroso, debido a que se han reportado recurrencias de SNM.

Disquinesia tardía: en pacientes tratados con drogas antipsicóticas se puede desarrollar un síndrome de movimientos disquinéticos involuntarios, potencialmente irreversibles. Aunque la prevalencia del síndrome parece mayor en pacientes ancianos, especialmente en mujeres, es imposible predecir, en el inicio del tratamiento antipsicótico, en que pacientes es más probable este síndrome.

El riesgo de desarrollar disquinesia tardía y la probabilidad de que esta se convierta en irreversible se incrementa con la duración del tratamiento y el aumento de la dosis total acumulada de la droga


Dra. ESTELA FERRERA
Apoderada


G. Tassone
Médico TECNICO
N° 12327

Ⓟ

2650



BALIARDA S.A.

antipsicótica. Sin embargo, el síndrome puede desarrollarse, aunque más raramente, luego de períodos de tratamiento relativamente cortos, con dosis bajas.

No se conoce tratamiento para los casos establecidos de disquinesia tardía, aunque el síndrome puede remitir, parcial o totalmente, con la discontinuación del antipsicótico.

Los antipsicóticos por sí mismos, pueden suprimir o atenuar los signos y síntomas de este síndrome y por lo tanto enmascarar el proceso subyacente.

La prescripción de asenapina debe tender a minimizar el riesgo de disquinesia tardía.

El tratamiento crónico con antipsicóticos debe reservarse para los pacientes con evolución crónica y respuesta positiva a estos medicamentos y para los cuales no exista un tratamiento alternativo con eficacia similar y menor riesgo.

En pacientes que requieran tratamiento crónico con asenapina, se debe buscar la menor dosis y la duración más corta de tratamiento que produzca una respuesta clínicamente satisfactoria. La necesidad de continuar el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente.

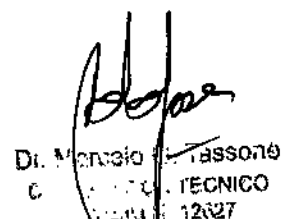
Si aparecen signos o síntomas de disquinesia tardía en pacientes tratados con asenapina, debe considerarse la discontinuación de la droga; sin embargo, en algunos pacientes puede ser necesario continuar el tratamiento a pesar de la presencia del síndrome.

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

En algunos casos, la hiperglucemia se resuelve con la discontinuación del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes pueden requerir además un tratamiento hipoglucemiante.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy: Se deben evaluar los riesgos y beneficios de prescribir antipsicóticos (incluida asenapina) a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy, dado que en ambos grupos se puede incrementar el riesgo de sufrir síndrome neuroléptico maligno, así como la sensibilidad a los antipsicóticos. Las manifestaciones de esta sensibilidad aumentada incluyen: confusión, obnubilación, inestabilidad postural con caídas frecuentes, y síntomas extrapiramidales.


Dra. ESTELA FERREYRA
Acreditada


Dr. Marcelo Trassone
C. TECNICO
12/27

(2)

76 5 0



BALIARDA S.A.

PRECAUCIONES

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

Reacciones de hipersensibilidad: en algunos pacientes se han observado, inclusive luego de la primera dosis de asenapina, las siguientes reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, hipotensión, taquicardia, inflamación de la lengua, disnea, sibilancias y erupción cutánea (Véase CONTRAINDICACIONES).

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


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

Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis: en asociación con el uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo asenapina, se ha reportado leucopenia/neutropenia. Con otros agentes de la clase, también se han reportado casos de agranulocitosis (incluyendo casos fatales). Los posibles factores de riesgo de leucopenia/neutropenia incluyen, bajo recuento leucocitario preexistente y antecedentes de leucopenia/neutropenia inducida por fármacos. En dichos pacientes se recomienda el monitoreo frecuente del recuento leucocitario durante los primeros meses de tratamiento con asenapina y la discontinuación de la misma ante los primeros signos de una disminución del recuento leucocitario sin otra causa aparente.

En pacientes con neutropenia se recomienda el monitoreo en busca de fiebre o signos de infección y el tratamiento inmediato ante la aparición de dichos signos o síntomas. Se recomienda la discontinuación del



Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada



Dr. Manuel G. Tassonó
Médico
10/27

7650



BALIARDA S.A.

tratamiento en pacientes con neutropenia severa (recuento de neutrófilos absoluto $< 1000 / \text{mm}^3$) y el monitoreo del recuento leucocitario hasta su recuperación.

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

Hiperprolactinemia: al igual que otros antagonistas de los receptores D₂, la asenapina incrementa los niveles de prolactina en algunos pacientes y dicha elevación puede persistir durante la administración crónica. La hiperprolactinemia, independientemente de la etiología, puede suprimir la GnRH hipotalámica, resultando en una secreción de gonadotropina pituitaria disminuida, lo cual puede inhibir la función reproductiva por disminución de la esteroidogénesis en pacientes de ambos sexos.

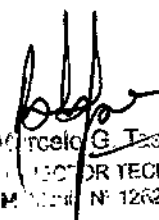
En pacientes tratados con compuestos que eleven la prolactina se reportó galactorrea, amenorrea, ginecomastia e impotencia. Una hiperprolactinemia de larga data asociada a hipogonadismo puede conducir a una disminución de la densidad ósea en individuos de ambos sexos. La incidencia de eventos adversos relacionados con niveles anormales de prolactina fue del 0,4 % con asenapina vs. 0 % con placebo.

Experimentos en cultivos de tejidos indican que aproximadamente 1/3 de los cánceres de mama son prolactina-dependiente in vitro, un factor de potencial importancia si se considera la prescripción de estas drogas en pacientes con cáncer de mama previamente detectado. Hasta la fecha, no se ha demostrado la asociación entre la administración crónica de esta clase de drogas y la tumorigénesis en humanos, pero la evidencia disponible es demasiado limitada para arribar a una conclusión.

Convulsiones: en estudios clínicos, se observaron convulsiones en el 0% y 0,3 % de los pacientes tratados con asenapina 5 mg y 10 mg, respectivamente.

El producto debe ser usado con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con condiciones que disminuyan el umbral de convulsión (ej. enfermedad de Alzheimer). Estas condiciones pueden ser más comunes en pacientes mayores de 65 años.


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
COORDINADOR TÉCNICO
M. N. N. 12627

Ⓟ

7650



BALIARDA S.A.

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

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

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

Regulación de la temperatura corporal: se ha atribuido a agentes antipsicóticos la aparición de trastornos en la habilidad para disminuir la temperatura corporal. Se recomienda precaución cuando se prescribe asenapina a pacientes expuestos a situaciones que favorezcan el aumento de la temperatura corporal (ej. gimnasia extenuante, exposición a altas temperaturas, tratamiento con anticolinérgicos, deshidratación).

Suicidio: la posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas, por lo tanto en pacientes de alto riesgo, el tratamiento farmacológico debe acompañarse de una cuidadosa supervisión, en especial durante los primeros meses de tratamiento o al modificarse la dosis.

La prescripción de asenapina deberá realizarse en pequeñas cantidades de comprimidos compatible con el buen manejo del paciente, a fin de reducir el riesgo de sobredosis.

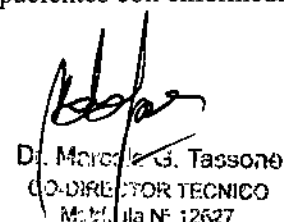
Disfagia: se ha reportado dismotilidad esofágica y aspiración en asociación con el uso de antipsicóticos. La neumonía por aspiración es una causa común de morbilidad y mortalidad en pacientes con demencia de Alzheimer avanzada.

La asenapina no está indicada para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia y no debe ser usada en paciente con riesgo de neumonía por aspiración.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes: la experiencia clínica con asenapina en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada.

La asenapina no se ha evaluado ni usado de un modo apreciable en pacientes con antecedente reciente de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos pre-marketing. Debido al riesgo de hipertensión ortostática asociado al tratamiento con asenapina, se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes con enfermedades cardíacas.


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.M. Ila N° 12627





Abuso y dependencia: la asenapina no ha sido estudiada sistemáticamente en humanos en cuanto a su potencial de abuso, dependencia física y tolerancia. Los estudios clínicos no evidencian tendencia alguna a comportamientos abusivos. No obstante, la experiencia es demasiado limitada para hacer predicciones. En consecuencia, se deberá evaluar la historia de abuso de drogas de los pacientes, debiendo los mismos ser observados cuidadosamente en busca de signos de abuso, mal uso o tolerancia a la asenapina.

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

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

Embarazo: la experiencia en ratas y conejos con dosis de hasta 0,7 y 0,4 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos, no ha demostrado efectos teratogénicos. En un estudio preliminar de reproducción peri-postnatal en ratas con dosis de orales de asenapina, se observó un incremento en la muerte fetal y de las crías y una disminución del peso de estas últimas.

Los neonatos expuestos a antipsicóticos (incluyendo asenapina) durante el tercer trimestre de embarazo se encuentran en riesgo de sufrir síntomas extrapiramidales y/o síndrome de abstinencia. En recién nacidos de madres tratadas con antipsicóticos durante el tercer trimestre se han reportado: agitación, hipertonia, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio y trastornos alimenticios. Estas complicaciones han sido de distinta severidad; mientras que en algunos casos los síntomas han sido autolimitados, en otros se ha requerido de cuidado intensivo neonatal y hospitalización prolongada. Por este motivo, se recomienda un cuidadoso monitoreo de los neonatos.

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

Lactancia: la asenapina se excretó en la leche de ratas durante la lactancia. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.


Interacciones medicamentosas

Drogas que actúan sobre el SNC / Alcohol: el uso concomitante debe realizarse con precaución.

Agentes Antihipertensivos: debido al potencial de inducir hipotensión, la asenapina puede aumentar los efectos hipotensores de otros fármacos con este potencial.



Dra. ESTELA PERREYRA
Apoderada



Dr. Marcelino G. Tassone
COORDINADOR TÉCNICO
M. S. N. N. 12627

7650



BALIARDA S.A.

Efecto de otros fármacos sobre asenapina: la asenapina se elimina principalmente por glucuronidación directa y metabolismo oxidativo vía isoenzimas del citocromo P450 (principalmente CYP1A2), por lo tanto, se recomienda precaución durante la administración concomitante de asenapina con inhibidores fuertes de esa isoenzima (fluvoxamina).

Litio: la administración concomitante de asenapina con litio no tiene efecto sobre los parámetros farmacocinéticos de asenapina.

Efecto de asenapina sobre otros fármacos: estudios in vitro demostraron que la asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6, por lo tanto, debe administrarse con precaución en pacientes que reciban medicamentos que son sustrato e inhibidores de CYP2D6 (paroxetina).

Asenapina puede antagonizar el efecto de la levodopa y de agonistas dopaminérgicos. Si se requiere administrar en forma conjunta, se deberá prescribir la menor dosis efectiva de cada tratamiento.

Ácido valproico y Litio: la co-administración de dichas drogas con asenapina no altera los niveles plasmáticos de las mismas.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más frecuentemente informados en asociación con el uso de la asenapina (con una frecuencia $\geq 5\%$ y al menos el doble que con placebo), en pacientes con esquizofrenia, fueron: acatisia, hipoestesia y somnolencia. En pacientes con Trastorno Bipolar los efectos adversos más frecuentemente informados en asociación con el uso de asenapina (con una incidencia $\geq 5\%$) fueron: somnolencia, mareos, síntomas extrapiramidales (distintos de acatisia) y aumento de peso.

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

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


Cardiovasculares: hipertensión.

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

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

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


Dr. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassone
FARMACIA TECNICO
CALLE 14327



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

Psiquiátricos: insomnio, ansiedad, depresión.

Otros: fatiga, irritabilidad.

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

Síntomas extrapiramidales: en estudios placebo controlados, la incidencia de síntomas extrapiramidales excluyendo la acatisia fue de 10% (vs. 7% con placebo) en pacientes con esquizofrenia y de 7% (vs. 2%) en pacientes con trastorno bipolar. La incidencia de acatisia fue de 6% (vs. 3%) y 4% (vs. 2%) en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, respectivamente.

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

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


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

Otros eventos adversos:

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

SOBREDOSIFICACIÓN


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo Tassone
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. Balcarlos 12627

②

Durante los estudios clínicos pre-marketing se han registrado algunos casos de sobredosis accidental o intencional por asenapina con dosis de hasta 400 mg. Los signos y síntomas reportados incluyen: agitación, confusión, acatisia, distonía orofacial, sedación y hallazgos electrocardiográficos asintomáticos.

Tratamiento: No existe antídoto específico para asenapina. En el tratamiento de la sobredosis, se deberá considerar la posibilidad de que estén involucradas varias drogas.

Deberá efectuarse un electrocardiograma y se adoptará un tratamiento de soporte. Se deberá asegurar una adecuada oxigenación y ventilación.

En caso de hipotensión y colapso circulatorio, administrar fluidos i.v. y/o agentes simpaticomiméticos.

Evitar la administración de epinefrina y dopamina, dado que la estimulación β -adrenérgica puede exacerbar la hipotensión, en el contexto del bloqueo α -adrenérgico inducido por la asenapina.

En caso de presentarse síntomas extrapiramidales severos se recomienda administrar anticolinérgicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

Envases con 10, 15, 20, 30, y 60 comprimidos sublinguales.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

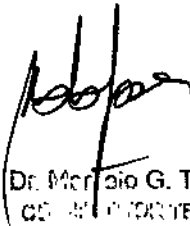
Conservación: Mantener en lugar seco, a temperatura no superior a 30 °C.

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión:


Dra. ESTELA FERREYRA
Apoderada


Dr. Marcelo G. Tassoné
COORDINADOR TÉCNICO
M. B. N. 12827

