

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 5 mg comprimidos sublinguais

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido sublingual contém 5 mg de asenapina (maleato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido sublingual.

Comprimidos sublinguais redondos, brancos a esbranquiçados, gravados com o número “5” num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sycrest é indicado para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves, associados a perturbação bipolar I em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Sycrest em monoterapia é de 5 mg duas vezes por dia. Deve ser tomada uma dose de manhã e deve ser tomada uma dose à noite. A dose pode ser aumentada para 10 mg duas vezes por dia com base na resposta clínica e tolerabilidade individual. Ver secção 5.1. Em terapêutica de associação, é recomendada uma dose inicial de 5 mg duas vezes por dia. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada para 10 mg duas vezes por dia.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Sycrest deve ser utilizado com precaução em idosos. Estão disponíveis dados limitados de eficácia em doentes com idade igual e superior a 65 anos. Os dados farmacocinéticos disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal. Não existe experiência com asenapina em doentes com compromisso renal grave com uma depuração da creatinina inferior a 15 ml/min.

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Não pode ser excluída a possibilidade de aumento dos níveis plasmáticos de asenapina em alguns doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) e recomenda-se precaução. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina. Consequentemente, Sycrest não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave.

### População pediátrica

Foi realizado um estudo farmacocinético e um estudo de eficácia e segurança de curta duração, numa população pediátrica (10-17 anos de idade), com episódios maníacos ou mistos, associados a perturbação bipolar I. A segurança a longo prazo nesta população foi avaliada num estudo de extensão não controlada, aberto, com a duração de 50 semanas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

O comprimido não deve ser removido do blister até o doente estar pronto para o tomar. Quando se toca no comprimido, as mãos devem estar secas. O comprimido não deve ser pressionado contra o alvéolo do comprimido. O alvéolo do comprimido não deve ser cortado ou rasgado. A ponta colorida deve ser retirada e o comprimido deve ser removido suavemente. Os comprimidos não devem ser partidos.

De forma a garantir uma absorção ótima, o comprimido sublingual Sycrest deve ser colocado debaixo da língua até dissolução completa. O comprimido irá dissolver-se na saliva dentro de segundos. Os comprimidos sublinguais Sycrest não devem ser mastigados ou deglutidos. Deve ser evitada a ingestão de alimentos ou bebidas no período de 10 minutos após a administração.

Quando utilizado em associação com outros medicamentos, Sycrest deve ser tomado em último lugar.

O tratamento com Sycrest não é recomendado em doentes que não estejam aptos a cumprir este modo de administração, uma vez que a biodisponibilidade da asenapina quando engolida é baixa (< 2 % com uma formulação oral em comprimidos).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Os doentes idosos com psicose relacionada com demência tratados com substâncias anti-psicóticas têm um risco acrescido de morte.

Sycrest não está aprovado para o tratamento de doentes com psicose relacionada com demência e não é recomendada a sua utilização neste grupo particular de doentes.

#### Síndrome Neuroléptica Maligna

Foi referida a ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade neurovegetativa, estado de consciência alterado e aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase, com antipsicóticos, incluindo a asenapina. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Se um doente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de SNM, o tratamento com Sycrest tem de ser suspenso.

#### Convulsões

Em ensaios clínicos, foram ocasionalmente referidos casos de convulsões durante o tratamento com asenapina. Consequentemente, Sycrest deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises epiléticas ou que tenham situações clínicas associadas a convulsões.

#### Suicídio

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente às doenças psicóticas e perturbação bipolar e o tratamento dos doentes de alto risco deve ser acompanhado de supervisão cuidadosa.

### Hipotensão Ortostática

A asenapina pode induzir hipotensão ortostática e síncope, especialmente no início do tratamento, que provavelmente reflete as suas propriedades antagonistas  $\alpha 1$ -adrenérgicas. Os doentes idosos estão particularmente em risco de sofrerem hipotensão ortostática (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, foram ocasionalmente referidos casos de síncope durante o tratamento com Sycrest. Sycrest deve ser utilizado com precaução em doentes idosos e em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, falência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, perturbações da condução), doença cerebrovascular ou situações que predisõem o doente para hipotensão (por exemplo, desidratação e hipovolémia).

### Discinesia tardia

Os medicamentos com propriedades antagonistas do recetor da dopamina foram associados a indução de discinesia tardia caracterizada por movimentos rítmicos e involuntários, predominantemente da língua e/ou face. Em ensaios clínicos, foram referidos ocasionalmente casos de discinesia tardia durante o tratamento com asenapina. O aparecimento de sintomas extrapiramidais é um fator de risco para discinesia tardia. Caso se manifestem sinais e sintomas de discinesia tardia em doentes a fazer tratamento com Sycrest, deve ser considerada a suspensão do tratamento.

### Hiperprolactinemia

Foram observados aumentos dos níveis de prolactina em alguns doentes a fazer tratamento com Sycrest. Em ensaios clínicos, foram referidas algumas reações adversas relacionadas com níveis anormais de prolactina.

### Intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante não parece estar associado à asenapina. Deve ser tida precaução quando Sycrest é prescrito em doentes com doença cardiovascular conhecida ou antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QT e durante a utilização concomitante com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT.

### Hiperglicemia e diabetes mellitus

Ocasionalmente, foi referida hiperglicemia ou exacerbação de diabetes pré-existente durante o tratamento com asenapina. A avaliação da relação entre a utilização de antipsicóticos atípicos e os valores anormais de glicemia é complicada devido à possibilidade de um aumento do risco inicial de diabetes mellitus em doentes com esquizofrenia ou perturbação bipolar e ao aumento da incidência de diabetes mellitus na população em geral. É aconselhada uma monitorização clínica adequada em doentes diabéticos e em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus.

### Disfagia

As alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associados ao tratamento antipsicótico. Foram ocasionalmente referidos casos de disfagia em doentes tratados com Sycrest.

### Regulação da temperatura corporal

Foi atribuída aos medicamentos antipsicóticos a perturbação da capacidade do organismo para reduzir a temperatura corporal. A partir de ensaios clínicos, concluiu-se que a perturbação clinicamente relevante da temperatura corporal não parece estar associada à asenapina. São aconselhados cuidados especiais quando se prescreve Sycrest a doentes que irão sofrer condições que podem contribuir para um aumento da temperatura corporal como, por exemplo, exercício de esforço, exposição a calor extremo, receber concomitantemente medicamentos com atividade anticolinérgica ou estarem sujeitos a desidratação.

### Doentes com compromisso hepático grave

A exposição à asenapina está aumentada 7 vezes em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Consequentemente, Sycrest não é recomendado nestes doentes.

### Doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e os benefícios quando prescrevem Sycrest a indivíduos com doença de Parkinson ou demência com corpos de Lewy (DLB) uma vez que ambos os grupos podem

ter um risco aumentado de Síndrome Neuroléptica Maligna, assim como apresentar uma sensibilidade aumentada aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento de sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, em acréscimo aos sintomas extrapiramidais.

#### Quedas

A asenapina pode causar efeitos adversos tais como sonolência, hipotensão ortostática, tonturas e sintomas extrapiramidais, que podem originar quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Doentes com risco de queda devem ser avaliados antes da prescrição de asenapina.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dados os efeitos primários da asenapina sobre o sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), a asenapina deve ser usada com precaução quando é tomada em associação com outros medicamentos que atuam centralmente. Os doentes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool enquanto tomam Sycrest.

#### Potencial para outros medicamentos afetarem Sycrest

A asenapina é principalmente eliminada através de glucuronidação direta pelo UGT1A4 e metabolismo oxidativo pelas isoenzimas do citocromo P450 (predominantemente do CYP1A2). Foram estudados os potenciais efeitos dos inibidores e de um indutor de várias destas vias enzimáticas sobre a farmacocinética da asenapina, especificamente a fluvoxamina (inibidor do CYP1A2), paroxetina (inibidor do CYP2D6), imipramina (inibidor do CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inibidor do CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (indutor do CYP3A4/1A2) e valproato (inibidor do UGT). Com exceção da fluvoxamina, nenhuma das interações medicamentosas resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da asenapina.

A administração concomitante de uma dose única de 5 mg de asenapina e 25 mg de fluvoxamina duas vezes por dia resultou num aumento de 29 % da AUC da asenapina. É esperado que a dose terapêutica total de fluvoxamina produza um aumento maior nas concentrações plasmáticas de asenapina. Conseqüentemente, a administração concomitante de asenapina e fluvoxamina deve ser abordada com precaução.

#### Potencial para Sycrest afetar outros medicamentos

Devido às suas propriedades antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicas com potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), Sycrest pode potenciar os efeitos de certos anti-hipertensores.

A asenapina pode antagonizar o efeito da levodopa e dos agonistas da dopamina. No caso de ser mesmo necessária esta associação, deve ser prescrita a dose efetiva mais baixa de cada tratamento.

Os estudos *in vitro* indicam que a asenapina é um inibidor fraco do CYP2D6. Os estudos clínicos de interação de fármacos que avaliaram os efeitos da inibição do CYP2D6 pela asenapina revelaram os seguintes resultados:

- Após administração concomitante de dextrometorfano e asenapina em indivíduos saudáveis, foi determinada a razão dextrometorfano/dextrometorfano (DX/DM) como um marcador da atividade do CYP2D6. Como indicador da inibição do CYP2D6, o tratamento com 5 mg de asenapina duas vezes por dia resultou numa diminuição parcial da razão DX/DM para 0,43. No mesmo estudo, o tratamento com 20 mg de paroxetina uma vez por dia diminuiu a razão DX/DM para 0,032.
- Num estudo separado, a administração concomitante de uma dose única de 75 mg de imipramina com uma dose única de 5 mg de asenapina não afetou as concentrações plasmáticas do metabolito desipramina (um substrato do CYP2D6).
- A administração concomitante de uma dose única de 20 mg de paroxetina (um substrato e inibidor do CYP2D6) durante o tratamento com 5 mg de asenapina duas vezes por dia em

15 indivíduos saudáveis do sexo masculino resultou num aumento de quase duas vezes na exposição à paroxetina.

A asenapina *in vivo* parece ser, no máximo, um fraco inibidor do CYP2D6. No entanto, a asenapina pode potenciar os efeitos inibidores da paroxetina sobre o seu próprio metabolismo. Consequentemente, a administração de Sycrest deve ser efetuada com precaução quando administrada concomitantemente com medicamentos que são quer substratos quer inibidores do CYP2D6.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Sycrest em mulheres grávidas. A asenapina não foi teratogénica em estudos em animais. Foram observados efeitos tóxicos embriológicos e maternos em estudos em animais (ver secção 5.3).

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o Sycrest) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados em recém-nascidos agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Sycrest não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com asenapina e apenas se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto.

##### Amamentação

A asenapina foi excretada no leite de ratos fêmea durante o aleitamento. Desconhece-se se a asenapina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Sycrest.

##### Fertilidade

Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade nos estudos não clínicos (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A asenapina pode causar sonolência e sedação. Consequentemente, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando conduzem e utilizam máquinas até que tenham evidência razoável de que o tratamento com Sycrest não os afeta de modo adverso.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAMs) associadas à utilização de asenapina em ensaios clínicos, notificadas mais frequentemente foram sonolência e ansiedade. Foram notificadas reações de hipersensibilidade grave. Na secção 4.4 são descritas em maior detalhe outras RAMs graves.

##### Lista tabelada de reações adversas

As incidências de RAMs associadas ao tratamento com asenapina estão referidas no quadro abaixo. O quadro baseia-se nas reações adversas notificadas durante ensaios clínicos e/ou utilização pós-comercialização.

Todas as RAMs encontram-se listadas por classe de sistema de órgãos e frequência; muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Neutropenia	
Doenças do sistema imunitário			Reações alérgicas		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Peso aumentado Apetite aumentado	Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade				
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Distonia Acatisia Discinesia Parkinsonismo o Sedação Tonturas Disgeusia	Síncope Convulsão Perturbações extrapiramidais Disartria Síndrome da perna inquieta	Síndrome Neuroléptica Maligna	
Afeções oculares				Alteração da acomodação	
Cardiopatias			Bradycardia sinusal Bloqueio fascicular Intervalo QT prolongado (ECG) Taquicardia sinusal		
Vasculopatias			Hipotensão ortostática Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Tromboembolismo pulmonar	
Doenças gastrointestinais		Hipoestesia oral Náuseas Hipersecreção salivar	Tumefação da língua Disfagia Glossidinia Parestesia oral Lesões na mucosa oral (ulcerações, vesículas e inflamação)		
Afeções hepatobiliares		Alaninamino-transferase aumentada			

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					Quedas*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Rigidez muscular		Rabdomiólise	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção sexual Amenorreia	Ginecomastia Galactorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga			

\* Ver subsecção “*Quedas*” em baixo

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Sintomas extrapiramidais (SEP)*

Em ensaios clínicos, a incidência de sintomas extrapiramidais em doentes tratados com asenapina foi maior do que com placebo (15,4 % vs 11,0 %).

A partir de ensaios de curta duração (6 semanas) na indicação esquizofrenia, parece existir uma relação dose-resposta para a acatisia em doentes tratados com asenapina e para o parkinsonismo verificou-se um aumento da tendência com doses mais elevadas.

Com base num estudo pequeno farmacocinético, os doentes pediátricos parecem ser mais sensíveis a distonia com a dose inicial de asenapina quando não foi seguido um esquema gradual de titulação da dose (ver secção 5.2). A incidência de distonia em ensaios clínicos pediátricos que seguiram um esquema gradual de titulação da dose foi semelhante à observada em ensaios com adultos.

##### *Aumento de peso*

Numa combinação de ensaios de curta e longa duração em adultos, na indicação esquizofrenia e mania bipolar, a alteração média do peso corporal para a asenapina foi de 0,8 kg. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao objetivo final) em ensaios de curta duração de esquizofrenia foi de 5,3 % para a asenapina comparativamente a 2,3 % para o placebo. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao objetivo final) em ensaios de mania bipolar de curta duração e dose flexível, foi de 6,5 % para a asenapina comparativamente a 0,6 % para o placebo.

Num ensaio de eficácia e segurança, com a duração de 3 semanas, controlado com placebo, aleatorizado, de dose fixa, realizado em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos de idade com perturbação bipolar I, a variação média do peso desde a linha de base até ao objetivo final, para o placebo e asenapina 2,5 mg, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, foi de 0,48, 1,72, 1,62 e 1,44 kg, respetivamente. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao Dia 21) foi de 14,1 % para a asenapina 2,5 mg duas vezes por dia, 8,9 % para a asenapina 5 mg duas vezes por dia e 9,2 % para a asenapina 10 mg duas vezes



por dia, comparativamente a 1,1 % para o placebo. Num ensaio de extensão de longo termo (50 semanas), um total de 34,8 % dos indivíduos experienciaram um aumento de peso clinicamente significativo (i.e.,  $\geq 7$  % de aumento no peso corporal no objetivo final). A média (DP) de ganho de peso total no objetivo final do estudo foi 3,5 (5,76) kg.

#### *Hipotensão ortostática*

A incidência de hipotensão ortostática em doentes idosos foi de 4,1% em comparação com 0,3% na população do ensaio clínico combinado de fase 2/3.

#### *Quedas*

Podem ocorrer quedas como resultado de um ou mais acontecimentos adversos tais como: sonolência, hipotensão ortostática, tonturas, sintomas extrapiramidais.

#### *Enzimas hepáticas*

Têm sido observados frequentemente aumentos assintomáticos transitórios das transaminases hepáticas, transferase da alanina (ALT), transferase do aspartato (AST), especialmente no início do tratamento.

#### *Outros resultados*

Foram notificados acidentes cerebrovasculares em doentes tratados com asenapina, mas não existiu evidência de qualquer aumento da incidência para além da esperada em adultos com idade entre os 18 e 65 anos.

A asenapina tem propriedades anestésicas. A hipoestesia oral e a parestesia oral podem ocorrer imediatamente após a administração e habitualmente desaparecem dentro de 1 hora.

Têm sido notificadas no período pós-comercialização reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com asenapina, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angiedema, tumefação da língua e tumefação da garganta (edema faríngeo).

#### *População pediátrica*

A asenapina não está indicada para o tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

As experiências adversas clinicamente relevantes identificadas em ensaios de bipolaridade e de esquizofrenia em pediatria foram semelhantes às observadas em ensaios de bipolaridade e de esquizofrenia em adultos.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 5$  % e pelo menos o dobro da taxa de placebo) notificadas em doentes pediátricos com perturbação bipolar I foram sonolência, sedação, tonturas, disgeusia, hipoestesia oral, parestesia oral, náuseas, apetite aumentado, fadiga e peso aumentado (ver *Aumento de peso* acima).

As reações adversas mais frequentes (proporção de doentes  $\geq 5$  % e pelo menos o dobro de placebo) notificadas em doentes pediátricos com esquizofrenia foram sonolência, sedação, acatisia, tonturas e hipoestesia oral. Houve uma maior incidência estatisticamente significativa de doentes com aumento de peso  $\geq 7$  % (desde a linha de base até ao objetivo final) quando comparado com o placebo (3,1 %) para o Sycrest 2,5 mg duas vezes por dia (9,5 %) e Sycrest 5 mg duas vezes por dia (13,1 %).

#### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.**

## 4.9 Sobredosagem

Foram referidos alguns casos de sobredosagem durante o programa de desenvolvimento da asenapina. As doses estimadas referidas foram entre 15 e 400 mg. Na maioria dos casos não foi claro se a asenapina foi tomada por via sublingual. As reações adversas relacionadas com o tratamento incluíram agitação e confusão, acatisia, distonia orofacial, sedação e resultados assintomáticos do ECG (bradicardia, complexos supraventriculares, atraso da condução intraventricular).

Não está disponível qualquer informação específica sobre o tratamento de uma sobredosagem com Sycrest. Não existe um antídoto específico para o Sycrest. A possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada. É necessária a monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias e o tratamento da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte, mantendo uma oxigenação e ventilação adequadas das vias aéreas, e no tratamento sintomático. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas adequadas, tais como fluidos intravenosos e/ou fármacos simpaticomiméticos (não devem ser utilizadas a epinefrina e a dopamina, uma vez que as estimulações beta podem agravar a hipotensão numa situação de bloqueio alfa induzido pelo Sycrest). Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados medicamentos anticolinérgicos. A supervisão clínica cuidada e a monitorização devem manter-se até à recuperação do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicodélicos, antipsicóticos, código ATC: N05AH05

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da asenapina não está totalmente esclarecido. Contudo, com base na farmacologia do seu recetor, é proposto que a eficácia da asenapina seja mediada pela combinação da atividade antagonista nos recetores D2 e 5-HT<sub>2A</sub>. As ações noutros recetores como, por exemplo, recetores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, D<sub>3</sub> e  $\alpha$ -adrenérgicos, podem também contribuir para os efeitos clínicos da asenapina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A asenapina exhibe uma elevada afinidade para os recetores da serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, os recetores da dopamina D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> e D<sub>1</sub>, os recetores  $\alpha$ <sub>1</sub> e  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenérgicos e os recetores de histamina H<sub>1</sub> e uma afinidade moderada para os recetores H<sub>2</sub>. Em ensaios *in vitro* a asenapina atua nestes recetores como um antagonista. A asenapina não tem uma afinidade apreciável para os recetores colinérgicos muscarínicos.

#### Eficácia clínica

##### *Eficácia clínica na perturbação bipolar I*

A eficácia da asenapina no tratamento de episódios maníacos ou mistos DSM-IV de perturbação bipolar I com ou sem episódios psicóticos foi avaliada em dois ensaios com desenho semelhante com duração de 3 semanas, aleatorizados, em dupla ocultação, dose flexível, controlados com placebo e ativo (olanzapina) em monoterapia envolvendo 488 e 489 doentes respetivamente. Todos os doentes cumpriram os critérios de diagnóstico do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (DSM-IV), 4ª Edição, para a perturbação bipolar I, episódios maníacos atuais (DSM-IV 296,4x) ou mistos (DSM-IV 296,6x) e tiveram uma pontuação  $\geq 20$  na *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) no rastreio e na linha de base. Os doentes com episódios de ciclo rápido foram excluídos destes estudos. A asenapina demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na redução de sintomas maníacos durante as 3 semanas. Os pontos estimados [IC de 95 %] para a alteração desde a linha de base até ao objetivo final na Y-MRS utilizando a análise LOCF nos dois estudos foram os seguintes: -11,5 [-13,0;-10,0] para a asenapina vs -7,8 [-10,0; -5,6] para o placebo e -10,8 [-12,3;-9,3] para a asenapina vs -5,5 [-7,5; -3,5] para o placebo.

Foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre a asenapina e o placebo no dia 2.

Os doentes dos dois principais estudos de 3 semanas foram estudados durante 9 semanas adicionais, numa extensão do ensaio. A manutenção do efeito durante o episódio, após 12 semanas de tratamento aleatorizado, foi demonstrada neste ensaio.

Num ensaio em dupla ocultação, dose fixa, grupo paralelo, controlado com placebo com duração de 3 semanas em indivíduos com perturbação bipolar I que sofreram um episódio maníaco agudo ou misto, envolvendo 367 doentes dos quais 126 receberam placebo, 122 receberam asenapina 5 mg duas vezes por dia (BID) e 119 receberam asenapina 10 mg BID, a hipótese de eficácia primária foi cumprida. Ambas as doses de asenapina (5 mg BID e 10 mg BID) foram superiores ao placebo e demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na alteração desde a linha de base na pontuação total Y-MRS no Dia 21 em comparação com o placebo. Com base na análise LOCF incluindo todos os doentes tratados, a alteração média da diferença em mínimos quadrados desde a linha de base no Dia 21 na pontuação total Y-MRS entre a asenapina 5 mg BID e placebo foi -3,1 pontos (IC de 95 % [-5,7; -0,5]; valor de  $p = 0,0183$ ). A alteração média da diferença em mínimos quadrados desde a linha de base no Dia 21 na pontuação total Y-MRS entre a asenapina 10 mg BID e placebo foi -3,0 pontos (IC de 95 % [-5,6; -0,4]; valor de  $p = 0,0244$ ). Uma diferença estatisticamente significativa entre asenapina e placebo foi logo observada no dia 2. Neste ensaio controlado de curta duração, dose fixa não houve evidência de benefício adicional com a dose de 10 mg duas vezes por dia em comparação com 5 mg duas vezes por dia.

Num ensaio controlado com placebo com duração de 12 semanas envolvendo 326 doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I com ou sem episódios psicóticos, que parcialmente não responderam, ao lítio ou valproato em monoterapia durante 2 semanas em níveis séricos terapêuticos, a adição da asenapina como terapêutica adjuvante resultou em eficácia superior em relação ao lítio ou valproato em monoterapia na semana 3 (pontos estimados [IC de 95 %] para a alteração desde a linha de base até ao objetivo final na YMRS utilizando a análise LOCF foram 10,3 [-11,9; -8,8] para a asenapina e -7,9 [-9,4; -6,4] para o placebo) e na semana 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] para a asenapina e -9,3 [-11,8; -7,6] para o placebo) na redução dos sintomas maníacos.

#### População pediátrica

A asenapina não está indicada para o tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

A segurança e a eficácia de Sycrest foram avaliadas em 403 doentes pediátricos com perturbação bipolar I que participaram num ensaio único com a duração de 3 semanas, controlado com placebo, em dupla ocultação, e dos quais 302 doentes receberam Sycrest em doses fixas que variaram de 2,5 mg a 10 mg duas vezes por dia. Os resultados do estudo demonstraram superioridade estatisticamente significativa, para as três doses de Sycrest, na melhoria da pontuação total da *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS), medida pela alteração da linha de base até ao Dia 21, quando comparado com o placebo. A eficácia a longo prazo não pôde ser estabelecida num ensaio de extensão com a duração de 50 semanas, aberto, não controlado. As reações adversas clinicamente relevantes identificadas nos ensaios pediátricos foram de um modo geral semelhantes às observadas nos ensaios de adultos. Contudo, os efeitos adversos do tratamento no ganho de peso e no perfil lipídico no plasma pareceram ser superiores aos efeitos observados nos ensaios de adultos.

Não foi demonstrada a eficácia de Sycrest num ensaio com a duração de 8 semanas, controlado com placebo, em dupla ocultação, aleatorizado, de dose fixa em 306 doentes adolescentes com idades compreendidas entre 12 e 17 anos com esquizofrenia, nas doses de 2,5 e 5 mg duas vezes por dia.

Os estudos pediátricos com Sycrest foram realizados utilizando os comprimidos sublinguais aromatizados. A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Sycrest em um ou mais subgrupos da população pediátrica na perturbação bipolar I (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração sublingual, a asenapina é rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas entre 0,5 e 1,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da asenapina 5 mg administrada por via sublingual é de 35 %. A biodisponibilidade absoluta da asenapina quando deglutida é baixa (< 2 % com uma formulação oral em comprimido). A ingestão de água alguns minutos (2 ou 5) após a administração de asenapina resultou na diminuição (19 % e 10 %, respetivamente) da exposição à asenapina. Consequentemente, a ingestão de alimentos e bebidas deve ser evitada no período de 10 minutos após a administração (ver secção 4.2).

### Distribuição

A asenapina é rapidamente distribuída e tem um elevado volume de distribuição (aproximadamente 20-25 l/kg) o que indica uma distribuição extravascular extensa. A asenapina liga-se fortemente (95 %) às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida.

### Biotransformação

A asenapina é extensivamente metabolizada. As principais vias metabólicas da asenapina são a glucuronidação direta (mediada pelo UGT1A4) e a oxidação e desmetilação mediadas pelo citocromo P450 (principalmente o CYP1A2, com contribuições do 2D6 e 3A4). Num estudo *in vivo* em seres humanos com asenapina marcada radioativamente, a entidade relacionada com o fármaco predominante no plasma foi a asenapina N<sup>+</sup>-glucuronido; outras incluíram a N-desmetilasenapina, N-carbamóilo glucuronido de N-desmetilasenapina e asenapina não alterada em pequenas quantidades. A atividade de Sycrest deve-se principalmente ao composto de origem.

A asenapina é um fraco inibidor do CYP2D6. A asenapina não causa indução das atividades do CYP1A2 ou CYP3A4 em culturas de hepatócitos humanos. A administração concomitante de asenapina com inibidores, indutores ou substratos conhecidos destas vias metabólicas foi estudada num conjunto de estudos de interação fármaco-fármaco (ver secção 4.5).

### Eliminação

A asenapina é um composto com elevada depuração, com uma depuração após administração intravenosa de 52 l/h. Num estudo de balanço de massa, a maioria da dose radioativa foi eliminada na urina (cerca de 50 %) e nas fezes (cerca de 40 %), com apenas uma pequena quantidade de composto não alterado excretado nas fezes (5-16 %). Após uma fase de distribuição inicial mais rápida, a semivida terminal da asenapina é de, aproximadamente, 24 h.

### Linearidade/Não linearidade

O aumento da dose de 5 mg para 10 mg duas vezes por dia (um aumento de duas vezes) resulta em aumentos menores (1,7 vezes) do que os aumentos lineares quer na extensão da exposição quer na concentração máxima. O menor aumento relativamente ao aumento proporcional da C<sub>máx</sub> e AUC com a dose pode ser atribuída às limitações na capacidade de absorção a partir da mucosa após administração sublingual.

Durante um esquema posológico de duas vezes por dia, o estado estacionário é alcançado dentro de 3 dias. De uma forma geral, a farmacocinética da asenapina no estado estacionário é similar à farmacocinética de uma dose única.

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da asenapina foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) e indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

A farmacocinética da asenapina após uma dose única de 5 mg de asenapina foi semelhante em indivíduos com vários graus de compromisso renal e indivíduos com função renal normal.

Não existe experiência com asenapina em doentes com compromisso renal grave com uma depuração da creatinina inferior a 15 ml/min.

#### *Idosos*

Em doentes idosos (entre 65 e 85 anos de idade), a exposição à asenapina é, aproximadamente, 30 % superior à dos adultos mais jovens.

#### *População pediátrica (crianças e adolescentes)*

Num estudo farmacocinético utilizando comprimidos sublinguais não aromatizados, com uma dose de 5 mg duas vezes por dia, a farmacocinética da asenapina em doentes adolescentes (12 a 17 anos de idade, inclusive) é semelhante à observada em adultos. Em adolescentes, a dose de 10 mg duas vezes por dia não resultou num aumento da exposição em comparação com 5 mg duas vezes por dia.

Num segundo estudo farmacocinético utilizando comprimidos sublinguais aromatizados, a dose de 10 mg duas vezes por dia numa população pediátrica (10 a 17 anos de idade, inclusive) resultou num aumento proporcional aproximado à dose de exposição à asenapina em comparação com a de 5 mg duas vezes por dia.

#### *Género*

Uma análise farmacocinética populacional indicou não existir qualquer evidência de diferenças na farmacocinética da asenapina relacionadas com o género.

#### *Raça*

Numa análise farmacocinética populacional, não foram observados efeitos clinicamente relevantes da raça na farmacocinética da asenapina.

#### *Hábitos Tabágicos*

Uma análise farmacocinética populacional indicou que os hábitos tabágicos, os quais induzem o CYP1A2, não tiveram qualquer efeito na depuração da asenapina. Num estudo específico, os hábitos tabágicos em simultâneo com a administração de uma dose única de 5 mg por via sublingual não teve qualquer efeito na farmacocinética da asenapina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança. Os estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães revelaram principalmente efeitos farmacológicos limitativos da dose, tal como sedação. Para além disso, foram observados efeitos mediados pela prolactina sobre as glândulas mamárias e perturbações do ciclo estral. Em cães, doses orais elevadas resultaram em hepatotoxicidade que não foi observada após administração intravenosa crónica. A asenapina tem alguma afinidade para os tecidos que contêm melanina. Contudo, quando testada *in vitro* foi desprovida de fototoxicidade. Adicionalmente, o exame histopatológico dos olhos de cães tratados cronicamente com asenapina não revelou quaisquer sinais de toxicidade ocular, demonstrando a ausência de risco fototóxico. A asenapina foi genotóxica numa bateria de testes. Em estudos de carcinogenicidade subcutânea em ratos e ratinhos, não foram observados quaisquer aumentos das incidências de tumores. Em estudos não clínicos, os efeitos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente altas em relação à exposição humana máxima, indicando baixa relevância para o uso clínico.

A asenapina não comprometeu a fertilidade em ratos e não foi teratogénica em ratos e coelhos. Verificou-se embriotoxicidade em estudos de toxicologia reprodutiva utilizando ratos e coelhos. A asenapina causou toxicidade materna ligeira e ligeiro atraso do desenvolvimento esquelético fetal. Após administração oral a coelhas prenhas durante o período de organogénese, a asenapina afetou de modo adverso o peso corporal numa dose alta de 15 mg.kg<sup>-1</sup> duas vezes por dia. Nesta dose, verificou-se diminuição do peso corporal do feto. Quando a asenapina foi administrada por via

intravenosa a coelhas prenhas não foram observados quaisquer sinais de embriotoxicidade. Em ratos, foi observada toxicidade embriofetal (aumento da perda pós-implantação, diminuição dos pesos fetais e atraso da ossificação) após administração oral ou intravenosa durante a organogênese ou durante a gestação. Foi observado o aumento da mortalidade neonatal nas crias de ratos fêmea tratados durante a gestação e o aleitamento. A partir de um estudo de adoção (*cross-fostering*) concluiu-se que a asenapina induziu perdas peri e pós-natal causadas pelo comprometimento das crias e não pela alteração do comportamento de amamentar das mães.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Gelatina  
Manitol (E421)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.  
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de alumínio/alumínio com película removível em embalagens de 20, 60 ou 100 comprimidos sublinguais por embalagem.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/640/001  
EU/1/10/640/002  
EU/1/10/640/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 01 de setembro de 2010

Data da última renovação: 05 de maio de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 10 mg comprimidos sublinguais

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido sublingual contém 10 mg de asenapina (maleato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido sublingual.

Comprimidos sublinguais redondos, brancos a esbranquiçados, gravados com o número “10” num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Sycrest é indicado para o tratamento de episódios maníacos moderados a graves, associados a perturbação bipolar I em adultos.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose inicial recomendada de Sycrest em monoterapia é de 5 mg duas vezes por dia. Deve ser tomada uma dose de manhã e deve ser tomada uma dose à noite. A dose pode ser aumentada para 10 mg duas vezes por dia com base na resposta clínica e tolerabilidade individual. Ver secção 5.1. Em terapêutica de associação, é recomendada uma dose inicial de 5 mg duas vezes por dia. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada para 10 mg duas vezes por dia.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Sycrest deve ser utilizado com precaução em idosos. Estão disponíveis dados limitados de eficácia em doentes com idade igual e superior a 65 anos. Os dados farmacocinéticos disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal. Não existe experiência com asenapina em doentes com compromisso renal grave com uma depuração da creatinina inferior a 15 ml/min.

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro. Não pode ser excluída a possibilidade de aumento dos níveis plasmáticos de asenapina em alguns doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh) e recomenda-se precaução. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina. Consequentemente, Sycrest não é recomendado em doentes com compromisso hepático grave.



### População pediátrica

Foi realizado um estudo farmacocinético e um estudo de eficácia e segurança de curta duração, numa população pediátrica (10-17 anos de idade), com episódios maníacos ou mistos, associados a perturbação bipolar I. A segurança a longo prazo nesta população foi avaliada num estudo de extensão não controlado, aberto, com a duração de 50 semanas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### Modo de administração

O comprimido não deve ser removido do blister até o doente estar pronto para o tomar. Quando se toca no comprimido, as mãos devem estar secas. O comprimido não deve ser pressionado contra o alvéolo do comprimido. O alvéolo do comprimido não deve ser cortado ou rasgado. A ponta colorida deve ser retirada e o comprimido deve ser removido suavemente. Os comprimidos não devem ser partidos.

De forma a garantir uma absorção ótima, o comprimido sublingual Sycrest deve ser colocado debaixo da língua até dissolução completa. O comprimido irá dissolver-se na saliva dentro de segundos. Os comprimidos sublinguais Sycrest não devem ser mastigados ou deglutidos. Deve ser evitada a ingestão de alimentos ou bebidas no período de 10 minutos após a administração.

Quando utilizado em associação com outros medicamentos, Sycrest deve ser tomado em último lugar.

O tratamento com Sycrest não é recomendado em doentes que não estejam aptos a cumprir este modo de administração, uma vez que a biodisponibilidade da asenapina quando engolida é baixa (< 2 % com uma formulação oral em comprimidos).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Doentes idosos com psicose relacionada com demência

Os doentes idosos com psicose relacionada com demência tratados com substâncias anti-psicóticas têm um risco acrescido de morte.

Sycrest não está aprovado para o tratamento de doentes com psicose relacionada com demência e não é recomendada a sua utilização neste grupo particular de doentes.

#### Síndrome Neuroléptica Maligna

Foi referida a ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade neurovegetativa, estado de consciência alterado e aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase, com antipsicóticos, incluindo a asenapina. Os sinais clínicos adicionais podem incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Se um doente desenvolver sinais ou sintomas indicativos de SNM, o tratamento com Sycrest tem de ser suspenso.

#### Convulsões

Em ensaios clínicos, foram ocasionalmente referidos casos de convulsões durante o tratamento com asenapina. Consequentemente, Sycrest deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de crises epiléticas ou que tenham situações clínicas associadas a convulsões.

#### Suicídio

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente às doenças psicóticas e perturbação bipolar e o tratamento dos doentes de alto risco deve ser acompanhado de supervisão cuidadosa.

### Hipotensão Ortostática

A asenapina pode induzir hipotensão ortostática e síncope, especialmente no início do tratamento, que provavelmente reflete as suas propriedades antagonistas  $\alpha_1$ -adrenérgicas. Os doentes idosos estão particularmente em risco de sofrerem hipotensão ortostática (ver secção 4.8). Em ensaios clínicos, foram ocasionalmente referidos casos de síncope durante o tratamento com Sycrest. Sycrest deve ser utilizado com precaução em doentes idosos e em doentes com doença cardiovascular conhecida (por exemplo, falência cardíaca, enfarte do miocárdio ou isquemia, perturbações da condução), doença cerebrovascular ou situações que predisõem o doente para hipotensão (por exemplo, desidratação e hipovolémia).

### Discinesia tardia

Os medicamentos com propriedades antagonistas do recetor da dopamina foram associados a indução de discinesia tardia caracterizada por movimentos rítmicos e involuntários, predominantemente da língua e/ou face. Em ensaios clínicos, foram referidos ocasionalmente casos de discinesia tardia durante o tratamento com asenapina. O aparecimento de sintomas extrapiramidais é um fator de risco para discinesia tardia. Caso se manifestem sinais e sintomas de discinesia tardia em doentes a fazer tratamento com Sycrest, deve ser considerada a suspensão do tratamento.

### Hiperprolactinemia

Foram observados aumentos dos níveis de prolactina em alguns doentes a fazer tratamento com Sycrest. Em ensaios clínicos, foram referidas algumas reações adversas relacionadas com níveis anormais de prolactina.

### Intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante não parece estar associado à asenapina. Deve ser tida precaução quando Sycrest é prescrito em doentes com doença cardiovascular conhecida ou antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QT e durante a utilização concomitante com outros fármacos que possam prolongar o intervalo QT.

### Hiperglicemia e diabetes mellitus

Ocasionalmente, foi referida hiperglicemia ou exacerbação de diabetes pré-existente durante o tratamento com asenapina. A avaliação da relação entre a utilização de antipsicóticos atípicos e os valores anormais de glicemia é complicada devido à possibilidade de um aumento do risco inicial de diabetes mellitus em doentes com esquizofrenia ou perturbação bipolar e ao aumento da incidência de diabetes mellitus na população em geral. É aconselhada uma monitorização clínica adequada em doentes diabéticos e em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus.

### Disfagia

As alterações da motilidade esofágica e aspiração foram associados ao tratamento antipsicótico. Foram ocasionalmente referidos casos de disfagia em doentes tratados com Sycrest.

### Regulação da temperatura corporal

Foi atribuída aos medicamentos antipsicóticos a perturbação da capacidade do organismo para reduzir a temperatura corporal. A partir de ensaios clínicos, concluiu-se que a perturbação clinicamente relevante da temperatura corporal não parece estar associada à asenapina. São aconselhados cuidados especiais quando se prescreve Sycrest a doentes que irão sofrer condições que podem contribuir para um aumento da temperatura corporal como, por exemplo, exercício de esforço, exposição a calor extremo, receber concomitantemente medicamentos com atividade anticolinérgica ou estarem sujeitos a desidratação.

### Doentes com compromisso hepático grave

A exposição à asenapina está aumentada 7 vezes em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh). Consequentemente, Sycrest não é recomendado nestes doentes.

### Doença de Parkinson e demência com corpos de Lewy

Os médicos devem ponderar os riscos e os benefícios quando prescrevem Sycrest a indivíduos com doença de Parkinson ou demência com corpos de Lewy (DLB) uma vez que ambos os grupos podem

ter um risco aumentado de Síndrome Neuroléptica Maligna, assim como apresentar uma sensibilidade aumentada aos antipsicóticos. A manifestação deste aumento de sensibilidade pode incluir confusão, obnubilação, instabilidade postural com quedas frequentes, em acréscimo aos sintomas extrapiramidais.

#### Quedas

A asenapina pode causar efeitos adversos tais como sonolência, hipotensão ortostática, tonturas e sintomas extrapiramidais, que podem originar quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Doentes com risco de queda devem ser avaliados antes da prescrição de asenapina.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Dado os efeitos primários da asenapina sobre o sistema nervoso central (SNC) (ver secção 4.8), a asenapina deve ser usada com precaução quando é tomada em associação com outros medicamentos que atuam centralmente. Os doentes devem ser aconselhados a evitar a ingestão de álcool enquanto tomam Sycrest.

#### Potencial para outros medicamentos afetarem Sycrest

A asenapina é principalmente eliminada através de glucuronidação direta pelo UGT1A4 e metabolismo oxidativo pelas isoenzimas do citocromo P450 (predominantemente do CYP1A2). Foram estudados os potenciais efeitos dos inibidores e de um indutor de várias destas vias enzimáticas sobre a farmacocinética da asenapina, especificamente a fluvoxamina (inibidor do CYP1A2), paroxetina (inibidor do CYP2D6), imipramina (inibidor do CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inibidor do CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (indutor do CYP3A4/1A2) e valproato (inibidor do UGT). Com exceção da fluvoxamina, nenhuma das interações medicamentosas resultou em alterações clinicamente relevantes na farmacocinética da asenapina.

A administração concomitante de uma dose única de 5 mg de asenapina e 25 mg de fluvoxamina duas vezes por dia resultou num aumento de 29 % da AUC da asenapina. É esperado que a dose terapêutica total de fluvoxamina produza um aumento maior nas concentrações plasmáticas de asenapina. Conseqüentemente, a administração concomitante de asenapina e fluvoxamina deve ser abordada com precaução.

#### Potencial para Sycrest afetar outros medicamentos

Devido às suas propriedades antagonistas  $\alpha$ 1-adrenérgicas com potencial para induzir hipotensão ortostática (ver secção 4.4), Sycrest pode potenciar os efeitos de certos anti-hipertensores.

A asenapina pode antagonizar o efeito da levodopa e dos agonistas da dopamina. No caso de ser mesmo necessária esta associação, deve ser prescrita a dose efetiva mais baixa de cada tratamento.

Os estudos *in vitro* indicam que a asenapina é um inibidor fraco do CYP2D6. Os estudos clínicos de interação de fármacos que avaliaram os efeitos da inibição do CYP2D6 pela asenapina revelaram os seguintes resultados:

- Após administração concomitante de dextrometorfano e asenapina em indivíduos saudáveis, foi determinada a razão dextrometorfano/dextrometorfano (DX/DM) como um marcador da atividade do CYP2D6. Como indicador da inibição do CYP2D6, o tratamento com 5 mg de asenapina duas vezes por dia resultou numa diminuição parcial da razão DX/DM para 0,43. No mesmo estudo, o tratamento com 20 mg de paroxetina uma vez por dia diminuiu a razão DX/DM para 0,032.
- Num estudo separado, a administração concomitante de uma dose única de 75 mg de imipramina com uma dose única de 5 mg de asenapina não afetou as concentrações plasmáticas do metabolito desipramina (um substrato do CYP2D6).
- A administração concomitante de uma dose única de 20 mg de paroxetina (um substrato e inibidor do CYP2D6) durante o tratamento com 5 mg de asenapina duas vezes por dia em

15 indivíduos saudáveis do sexo masculino resultou num aumento de quase duas vezes na exposição à paroxetina.

A asenapina *in vivo* parece ser, no máximo, um fraco inibidor do CYP2D6. No entanto, a asenapina pode potenciar os efeitos inibidores da paroxetina sobre o seu próprio metabolismo.

Consequentemente, a administração de Sycrest deve ser efetuada com precaução quando administrada concomitantemente com medicamentos que são quer substratos quer inibidores do CYP2D6.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Não existem dados adequados sobre a utilização de Sycrest em mulheres grávidas. A asenapina não foi teratogénica em estudos em animais. Foram observados efeitos tóxicos embriológicos e maternos em estudos em animais (ver secção 5.3).

Os recém-nascidos expostos durante o terceiro trimestre de gravidez a antipsicóticos (incluindo o Sycrest) estão em risco de ocorrência de reações adversas incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação que podem variar em gravidade e duração após o parto. Foram notificados em recém-nascidos agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, sofrimento respiratório ou perturbação da alimentação. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Sycrest não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com asenapina e apenas se o potencial benefício for superior ao potencial risco para o feto.

##### Amamentação

A asenapina foi excretada no leite de ratos fêmea durante o aleitamento. Desconhece-se se a asenapina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Sycrest.

##### Fertilidade

Não foi observado qualquer compromisso da fertilidade nos estudos não clínicos (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

A asenapina pode causar sonolência e sedação. Consequentemente, os doentes devem ser advertidos quanto à necessidade de tomarem precauções quando conduzem e utilizam máquinas até que tenham evidência razoável de que o tratamento com Sycrest não os afeta de modo adverso.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas ao medicamento (RAMs) associadas à utilização de asenapina em ensaios clínicos, notificadas mais frequentemente foram sonolência e ansiedade. Foram notificadas reações de hipersensibilidade grave. Na secção 4.4 são descritas em maior detalhe outras RAMs graves.

##### Lista tabelada de reações adversas

As incidências de RAMs associadas ao tratamento com asenapina estão referidas no quadro abaixo. O quadro baseia-se nas reações adversas notificadas durante ensaios clínicos e/ou utilização pós-comercialização.

Todas as RAMs encontram-se listadas por classe de sistema de órgãos e frequência; muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ;  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de frequência, as RAMs são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Neutropenia	
Doenças do sistema imunitário			Reações alérgicas		
Doenças do metabolismo e da nutrição		Peso aumentado Apetite aumentado	Hiperglicemia		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade				
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Distonia Acatisia Discinesia Parkinsonism o Sedação Tonturas Disgeusia	Síncope Convulsão Perturbações extrapiramidais Disartria Síndrome da perna inquieta	Síndrome Neuroléptica Maligna	
Afeções oculares				Alteração da acomodação	
Cardiopatias			Bradycardia sinusal Bloqueio fascicular Intervalo QT prolongado (ECG) Taquicardia sinusal		
Vasculopatias			Hipotensão ortostática Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				Tromboembolismo pulmonar	
Doenças gastrointestinais		Hipoestesia oral Náuseas Hipersecreção salivar	Tumefação da língua Disfagia Glossidinia Parestesia oral Lesões na mucosa oral (ulcerações, vesículas e inflamação)		
Afeções hepatobiliares		Alaninamino-transferase aumentada			
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações					Quedas*

Classe de sistema de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Rigidez muscular		Rabdomiólise	
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver 4.6)
Doenças dos órgãos genitais e da mama			Disfunção sexual Amenorreia	Ginecomastia Galactorreia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga			

\*Ver subsecção “*Quedas*” em baixo

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Sintomas extrapiramidais (SEP)*

Em ensaios clínicos, a incidência de sintomas extrapiramidais em doentes tratados com asenapina foi maior do que com placebo (15,4 % vs 11,0 %).

A partir de ensaios de curta duração (6 semanas) na indicação esquizofrenia, parece existir uma relação dose-resposta para a acatisia em doentes tratados com asenapina e para o parkinsonismo verificou-se um aumento da tendência com doses mais elevadas.

Com base num estudo pequeno farmacocinético, os doentes pediátricos parecem ser mais sensíveis a distonia com a dose inicial de asenapina quando não foi seguido um esquema gradual de titulação da dose (ver secção 5.2). A incidência de distonia em ensaios clínicos pediátricos que seguiram um esquema gradual de titulação da dose foi semelhante à observada em ensaios com adultos.

#### *Aumento de peso*

Numa combinação de ensaios de curta e longa duração em adultos, na indicação esquizofrenia e mania bipolar, a alteração média do peso corporal para a asenapina foi de 0,8 kg. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao objetivo final) em ensaios de curta duração de esquizofrenia foi de 5,3 % para a asenapina comparativamente a 2,3 % para o placebo. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao objetivo final) em ensaios de mania bipolar de curta duração e dose flexível, foi de 6,5 % para a asenapina comparativamente a 0,6 % para o placebo.

Num ensaio de eficácia e segurança, com a duração de 3 semanas, controlado com placebo, aleatorizado, de dose fixa, realizado em doentes pediátricos dos 10 aos 17 anos de idade com perturbação bipolar I, a variação média do peso desde a linha de base até ao objetivo final, para o placebo e asenapina 2,5 mg, 5 mg e 10 mg duas vezes por dia, foi de 0,48, 1,72, 1,62 e 1,44 kg, respetivamente. A proporção de indivíduos com aumento de peso clinicamente significativo (aumento de peso  $\geq 7$  % desde a linha de base até ao Dia 21) foi de 14,1 % para a asenapina 2,5 mg duas vezes por dia, 8,9 % para a asenapina 5 mg duas vezes por dia e 9,2 % para a asenapina 10 mg duas vezes por dia, comparativamente a 1,1 % para o placebo. Num ensaio de extensão de longo termo (50 semanas), um total de 34,8 % dos indivíduos experienciaram um aumento de peso clinicamente significativo (i.e.,  $\geq 7$  % de aumento no peso corporal no objetivo final). A média (DP) de ganho de peso total no objetivo final do estudo foi 3,5 (5,76) kg.

### *Hipotensão ortostática*

A incidência de hipotensão ortostática em doentes idosos foi de 4,1% em comparação com 0,3% na população do ensaio clínico combinado de fase 2/3.

### *Quedas*

Podem ocorrer quedas como resultado de um ou mais acontecimentos adversos tais como: sonolência, hipotensão ortostática, tonturas, sintomas extrapiramidais.

### *Enzimas hepáticas*

Têm sido observados frequentemente aumentos assintomáticos transitórios das transaminases hepáticas, transferase da alanina (ALT), transferase do aspartato (AST), especialmente no início do tratamento.

### *Outros resultados*

Foram notificados acidentes cerebrovasculares em doentes tratados com asenapina, mas não existiu evidência de qualquer aumento da incidência para além da esperada em adultos com idade entre os 18 e 65 anos.

A asenapina tem propriedades anestésicas. A hipoestesia oral e a parestesia oral podem ocorrer imediatamente após a administração e habitualmente desaparecem dentro de 1 hora.

Têm sido notificadas no período pós-comercialização reações de hipersensibilidade graves em doentes tratados com asenapina, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angiedema, tumefação da língua e tumefação da garganta (edema faríngeo).

### *População pediátrica*

A asenapina não está indicada para o tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

As experiências adversas clinicamente relevantes identificadas em ensaios de bipolaridade e de esquizofrenia em pediatria foram semelhantes às observadas em ensaios de bipolaridade e de esquizofrenia em adultos.

As reações adversas mais frequentes ( $\geq 5\%$  e pelo menos o dobro da taxa de placebo) notificadas em doentes pediátricos com perturbação bipolar I foram sonolência, sedação, tonturas, disgeusia, hipoestesia oral, parestesia oral, náuseas, apetite aumentado, fadiga e peso aumentado (ver *Aumento de peso* acima).

As reações adversas mais frequentes (proporção de doentes  $\geq 5\%$  e pelo menos o dobro de placebo) notificadas em doentes pediátricos com esquizofrenia foram sonolência, sedação, acatisia, tonturas e hipoestesia oral. Houve uma maior incidência estatisticamente significativa de doentes com aumento de peso  $\geq 7\%$  (desde a linha de base até ao objetivo final) quando comparado com o placebo (3,1%) para o Sycrest 2,5 mg duas vezes por dia (9,5%) e Sycrest 5 mg duas vezes por dia (13,1%).

### *Notificação de suspeitas de reações adversas*

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

## **4.9 Sobredosagem**

Foram referidos alguns casos de sobredosagem durante o programa de desenvolvimento da asenapina. As doses estimadas referidas foram entre 15 e 400 mg. Na maioria dos casos não foi claro se a asenapina foi tomada por via sublingual. As reações adversas relacionadas com o tratamento incluíram agitação e confusão, acatisia, distonia orofacial, sedação e resultados assintomáticos do ECG (bradicardia, complexos supraventriculares, atraso da condução intraventricular).

Não está disponível qualquer informação específica sobre o tratamento de uma sobredosagem com Sycrest. Não existe um antídoto específico para o Sycrest. A possibilidade de envolvimento de vários medicamentos deve ser considerada. É necessária a monitorização cardiovascular para detetar possíveis arritmias e o tratamento da sobredosagem deve centrar-se na terapêutica de suporte, mantendo uma oxigenação e ventilação adequadas das vias aéreas, e no tratamento sintomático. A hipotensão e o colapso circulatório devem ser tratados com medidas adequadas, tais como fluidos intravenosos e/ou fármacos simpaticomiméticos (não devem ser utilizadas a epinefrina e a dopamina, uma vez que as estimulações beta podem agravar a hipotensão numa situação de bloqueio alfa induzido pelo Sycrest). Em caso de sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados medicamentos anticolinérgicos. A supervisão clínica cuidada e a monitorização devem manter-se até à recuperação do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, antipsicóticos, código ATC: N05AH05

#### Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da asenapina não está totalmente esclarecido. Contudo, com base na farmacologia do seu recetor, é proposto que a eficácia da asenapina seja mediada pela combinação da atividade antagonista nos recetores D2 e 5-HT<sub>2A</sub>. As ações noutros recetores como, por exemplo, recetores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, D3 e  $\alpha$ 2-adrenérgicos, podem também contribuir para os efeitos clínicos da asenapina.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A asenapina exhibe uma elevada afinidade para os recetores da serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, os recetores da dopamina D2, D3, D4 e D1, os recetores  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenérgicos e os recetores de histamina H1 e uma afinidade moderada para os recetores H2. Em ensaios *in vitro* a asenapina atua nestes recetores como um antagonista. A asenapina não tem uma afinidade apreciável para os recetores colinérgicos muscarínicos.

#### Eficácia clínica

##### *Eficácia clínica na perturbação bipolar I*

A eficácia da asenapina no tratamento de episódios maníacos ou mistos DSM-IV de perturbação bipolar I com ou sem episódios psicóticos foi avaliada em dois ensaios com desenho semelhante com duração de 3 semanas, aleatorizados, em dupla ocultação, dose flexível, controlados com placebo e ativo (olanzapina) em monoterapia envolvendo 488 e 489 doentes respetivamente. Todos os doentes cumpriram os critérios de diagnóstico do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, (DSM-IV), 4ª Edição, para a perturbação bipolar I, episódios maníacos atuais (DSM-IV 296,4x) ou mistos (DSM-IV 296,6x) e tiveram uma pontuação  $\geq 20$  na *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) no rastreio e na linha de base. Os doentes com episódios de ciclo rápido foram excluídos destes estudos. A asenapina demonstrou eficácia superior em relação ao placebo na redução de sintomas maníacos durante as 3 semanas. Os pontos estimados [IC de 95 %] para a alteração desde a linha de base até ao objetivo final na Y-MRS utilizando a análise LOCF nos dois estudos foram os seguintes: -11,5 [-13,0; -10,0] para a asenapina vs -7,8 [-10,0; -5,6] para o placebo e -10,8 [-12,3; -9,3] para a asenapina vs -5,5 [-7,5; -3,5] para o placebo.

Foi verificada uma diferença estatisticamente significativa entre a asenapina e o placebo no dia 2.

Os doentes dos dois principais estudos de 3 semanas foram estudados durante 9 semanas adicionais, numa extensão do ensaio. A manutenção do efeito durante o episódio, após 12 semanas de tratamento aleatorizado, foi demonstrada neste ensaio.



Num ensaio em dupla ocultação, dose fixa, grupo paralelo, controlado com placebo com duração de 3 semanas em indivíduos com perturbação bipolar I que sofreram um episódio maníaco agudo ou misto, envolvendo 367 doentes dos quais 126 receberam placebo, 122 receberam asenapina 5 mg duas vezes por dia (BID) e 119 receberam asenapina 10 mg BID, a hipótese de eficácia primária foi cumprida. Ambas as doses de asenapina (5 mg BID e 10 mg BID) foram superiores ao placebo e demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa na alteração desde a linha de base na pontuação total Y-MRS no Dia 21 em comparação com o placebo. Com base na análise LOCF incluindo todos os doentes tratados, a alteração média da diferença em mínimos quadrados desde a linha de base no Dia 21 na pontuação total Y-MRS entre a asenapina 5 mg BID e placebo foi -3,1 pontos (IC de 95 % [-5,7; -0,5]; valor de  $p = 0,0183$ ). A alteração média da diferença em mínimos quadrados desde a linha de base no Dia 21 na pontuação total Y-MRS entre a asenapina 10 mg BID e placebo foi -3,0 pontos (IC de 95 % [-5,6; -0,4]; valor de  $p = 0,0244$ ). Uma diferença estatisticamente significativa entre asenapina e placebo foi logo observada no dia 2. Neste ensaio controlado de curta duração, dose fixa não houve evidência de benefício adicional com a dose de 10 mg duas vezes por dia em comparação com 5 mg duas vezes por dia.

Num ensaio controlado com placebo com duração de 12 semanas envolvendo 326 doentes com um episódio maníaco ou episódio misto de perturbação bipolar I com ou sem episódios psicóticos, que parcialmente não responderam ao lítio ou valproato em monoterapia durante 2 semanas em níveis séricos terapêuticos, a adição da asenapina como terapêutica adjuvante resultou em eficácia superior em relação ao lítio ou valproato em monoterapia na semana 3 (pontos estimados [IC de 95 %] para a alteração desde a linha de base até ao objetivo final na YMRS utilizando a análise LOCF foram 10,3 [-11,9; -8,8] para a asenapina e -7,9 [-9,4; -6,4] para o placebo) e na semana 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] para a asenapina e -9,3 [-11,8; -7,6] para o placebo) na redução dos sintomas maníacos.

#### População pediátrica

A asenapina não está indicada para o tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secção 4.2).

A segurança e a eficácia de Sycrest foram avaliadas em 403 doentes pediátricos com perturbação bipolar I que participaram num ensaio único com a duração de 3 semanas, controlado com placebo, em dupla ocultação, e dos quais 302 doentes receberam Sycrest em doses fixas que variaram de 2,5 mg a 10 mg duas vezes por dia. Os resultados do estudo demonstraram superioridade estatisticamente significativa, para as três doses de Sycrest, na melhoria da pontuação total da *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS), medida pela alteração da linha de base até ao Dia 21, quando comparado com o placebo. A eficácia a longo prazo não pôde ser estabelecida num ensaio de extensão com a duração de 50 semanas, aberto, não controlado. As reações adversas clinicamente relevantes identificadas nos ensaios pediátricos foram de um modo geral semelhantes às observadas nos ensaios de adultos. Contudo, os efeitos adversos do tratamento no ganho de peso e no perfil lipídico no plasma pareceram ser superiores aos efeitos observados nos ensaios de adultos.

Não foi demonstrada a eficácia de Sycrest num ensaio com a duração de 8 semanas, controlado com placebo, em dupla ocultação, aleatorizado, de dose fixa em 306 doentes adolescentes com idades compreendidas entre 12 e 17 anos com esquizofrenia, nas doses de 2,5 e 5 mg duas vezes por dia.

Os estudos pediátricos com Sycrest foram realizados utilizando os comprimidos sublinguais aromatizados. A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com Sycrest em um ou mais subgrupos da população pediátrica na perturbação bipolar I (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após administração sublingual, a asenapina é rapidamente absorvida com picos de concentrações plasmáticas entre 0,5 e 1,5 horas. A biodisponibilidade absoluta da asenapina 5 mg administrada por via sublingual é de 35 %. A biodisponibilidade absoluta da asenapina quando deglutida é baixa (< 2 % com uma formulação oral em comprimido). A ingestão de água alguns minutos (2 ou 5) após a

administração de asenapina resultou na diminuição (19 % e 10 %, respetivamente) da exposição à asenapina. Consequentemente, a ingestão de alimentos e bebidas deve ser evitada no período de 10 minutos após a administração (ver secção 4.2).

#### Distribuição

A asenapina é rapidamente distribuída e tem um elevado volume de distribuição (aproximadamente 20-25 l/kg) o que indica uma distribuição extravascular extensa. A asenapina liga-se fortemente (95 %) às proteínas plasmáticas, incluindo a albumina e a  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida.

#### Biotransformação

A asenapina é extensivamente metabolizada. As principais vias metabólicas da asenapina são a glucuronidação direta (mediada pelo UGT1A4) e a oxidação e desmetilação mediadas pelo citocromo P450 (principalmente o CYP1A2, com contribuições do 2D6 e 3A4). Num estudo *in vivo* em seres humanos com asenapina marcada radioativamente, a entidade relacionada com o fármaco predominante no plasma foi a asenapina N<sup>+</sup>-glucuronido; outras incluíram a N-desmetilasenapina, N-carbamoilo glucuronido de N-desmetilasenapina e asenapina não alterada em pequenas quantidades. A atividade de Sycrest deve-se principalmente ao composto de origem.

A asenapina é um fraco inibidor do CYP2D6. A asenapina não causa indução das atividades do CYP1A2 ou CYP3A4 em culturas de hepatócitos humanos. A administração concomitante de asenapina com inibidores, indutores ou substratos conhecidos destas vias metabólicas foi estudada num conjunto de estudos de interação fármaco-fármaco (ver secção 4.5).

#### Eliminação

A asenapina é um composto com elevada depuração, com uma depuração após administração intravenosa de 52 l/h. Num estudo de balanço de massa, a maioria da dose radioativa foi eliminada na urina (cerca de 50 %) e nas fezes (cerca de 40 %), com apenas uma pequena quantidade de composto não alterado excretado nas fezes (5-16 %). Após uma fase de distribuição inicial mais rápida, a semivida terminal da asenapina é de, aproximadamente, 24 h.

#### Linearidade/Não linearidade

O aumento da dose de 5 mg para 10 mg duas vezes por dia (um aumento de duas vezes) resulta em aumentos menores (1,7 vezes) do que os aumentos lineares quer na extensão da exposição quer na concentração máxima. O menor aumento relativamente ao aumento proporcional da C<sub>máx</sub> e AUC com a dose pode ser atribuída às limitações na capacidade de absorção a partir da mucosa após administração sublingual.

Durante um esquema posológico de duas vezes por dia, o estado estacionário é alcançado dentro de 3 dias. De uma forma geral, a farmacocinética da asenapina no estado estacionário é similar à farmacocinética de uma dose única.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### *Compromisso hepático*

A farmacocinética da asenapina foi semelhante em indivíduos com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh) ou moderado (Classe B de Child-Pugh) e indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina (ver secção 4.2).

##### *Compromisso renal*

A farmacocinética da asenapina após uma dose única de 5 mg de asenapina foi semelhante em indivíduos com vários graus de compromisso renal e indivíduos com função renal normal. Não existe experiência com asenapina em doentes com compromisso renal grave com uma depuração da creatinina inferior a 15 ml/min.

##### *Idosos*

Em doentes idosos (entre 65 e 85 anos de idade), a exposição à asenapina é, aproximadamente, 30 % superior à dos adultos mais jovens.

#### *População pediátrica (crianças e adolescentes)*

Num estudo farmacocinético utilizando comprimidos sublinguais não aromatizados, com uma dose de 5 mg duas vezes por dia, a farmacocinética da asenapina em doentes adolescentes (12 a 17 anos de idade, inclusive) é semelhante à observada em adultos. Em adolescentes, a dose de 10 mg duas vezes por dia não resultou num aumento da exposição em comparação com 5 mg duas vezes por dia.

Num segundo estudo farmacocinético utilizando comprimidos sublinguais aromatizados, a dose de 10 mg duas vezes por dia numa população pediátrica (10 a 17 anos de idade, inclusive) resultou num aumento proporcional aproximado à dose de exposição à asenapina em comparação com a de 5 mg duas vezes por dia.

#### *Género*

Uma análise farmacocinética populacional indicou não existir qualquer evidência de diferenças na farmacocinética da asenapina relacionadas com o género.

#### *Raça*

Numa análise farmacocinética populacional, não foram observados efeitos clinicamente relevantes da raça na farmacocinética da asenapina.

#### *Hábitos Tabágicos*

Uma análise farmacocinética populacional indicou que os hábitos tabágicos, os quais induzem o CYP1A2, não tiveram qualquer efeito na depuração da asenapina. Num estudo específico, os hábitos tabágicos em simultâneo com a administração de uma dose única de 5 mg por via sublingual não teve qualquer efeito na farmacocinética da asenapina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança. Os estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e cães revelaram principalmente efeitos farmacológicos limitativos da dose, tal como sedação. Para além disso, foram observados efeitos mediados pela prolactina sobre as glândulas mamárias e perturbações do ciclo estral. Em cães, doses orais elevadas resultaram em hepatotoxicidade que não foi observada após administração intravenosa crónica. A asenapina tem alguma afinidade para os tecidos que contêm melanina. Contudo, quando testada *in vitro* foi desprovida de fototoxicidade. Adicionalmente, o exame histopatológico dos olhos de cães tratados cronicamente com asenapina não revelou quaisquer sinais de toxicidade ocular, demonstrando a ausência de risco fototóxico. A asenapina foi genotóxica numa bateria de testes. Em estudos de carcinogenicidade subcutânea em ratos e ratinhos, não foram observados quaisquer aumentos das incidências de tumores. Em estudos não clínicos, os efeitos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente altas em relação à exposição humana máxima, indicando baixa relevância para o uso clínico.

A asenapina não comprometeu a fertilidade em ratos e não foi teratogénica em ratos e coelhos. Verificou-se embriotoxicidade em estudos de toxicologia reprodutiva utilizando ratos e coelhos. A asenapina causou toxicidade materna ligeira e ligeiro atraso do desenvolvimento esquelético fetal. Após administração oral a coelhas prenhas durante o período de organogénese, a asenapina afetou de modo adverso o peso corporal numa dose alta de 15 mg.kg<sup>-1</sup> duas vezes por dia. Nesta dose, verificou-se diminuição do peso corporal do feto. Quando a asenapina foi administrada por via intravenosa a coelhas prenhas não foram observados quaisquer sinais de embriotoxicidade. Em ratos, foi observada toxicidade embriofetal (aumento da perda pós-implantação, diminuição dos pesos fetais e atraso da ossificação) após administração oral ou intravenosa durante a organogénese ou durante a gestação. Foi observado o aumento da mortalidade neonatal nas crias de ratos fêmea tratados durante a gestação e o aleitamento. A partir de um estudo de adoção (*cross-fostering*) concluiu-se que a asenapina induziu perdas peri e pós-natal causadas pelo comprometimento das crias e não pela alteração do comportamento de amamentar das mães.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Gelatina  
Manitol (E421)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.  
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de alumínio/alumínio com película removível em embalagens de 20, 60 ou 100 comprimidos sublinguais por embalagem.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/640/004  
EU/1/10/640/005  
EU/1/10/640/006

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 01 de setembro de 2010  
Data da última renovação: 05 de maio de 2015

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg; Bélgica

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO (5 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 5 mg comprimidos sublinguais  
asenapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido sublingual contém 5 mg de asenapina (maleato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos sublinguais  
60 comprimidos sublinguais  
100 comprimidos sublinguais

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via sublingual.  
Blister com película removível. Não partir, mastigar ou engolir.  
Manter o comprimido debaixo da língua até que se dissolva.  
Não comer ou beber no período de 10 minutos após tomar o comprimido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
NL- 5349 AB Oss  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/640/001 20 comprimidos sublinguais  
EU/1/10/640/002 60 comprimidos sublinguais  
EU/1/10/640/003 100 comprimidos sublinguais

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sycrest 5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER (5 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 5 mg comprimidos sublinguais  
asenapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO (10 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 10 mg comprimidos sublinguais  
asenapina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido sublingual contém 10 mg de asenapina (maleato).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

20 comprimidos sublinguais  
60 comprimidos sublinguais  
100 comprimidos sublinguais

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via sublingual.  
Blister com película removível. Não partir, mastigar ou engolir.  
Manter o comprimido debaixo da língua até que se dissolva.  
Não comer ou beber no período de 10 minutos após tomar o comprimido.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
NL- 5349 AB Oss  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/10/640/004 20 comprimidos sublinguais  
EU/1/10/640/005 60 comprimidos sublinguais  
EU/1/10/640/006 100 comprimidos sublinguais

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Sycrest 10 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER (10 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sycrest 10 mg comprimidos sublinguais  
asenapina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.V. Organon

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o doente

### Sycrest 5 mg comprimidos sublinguais Sycrest 10 mg comprimidos sublinguais asenapina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Sycrest e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sycrest
3. Como tomar Sycrest
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Sycrest
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sycrest e para que é utilizado**

Sycrest contém a substância ativa asenapina. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos chamados antipsicóticos. Sycrest é utilizado para tratar em adultos os episódios maníacos moderados a graves, associados à perturbação bipolar I. Os medicamentos antipsicóticos afetam as substâncias químicas que permitem a comunicação entre as células nervosas (neurotransmissores). As doenças que afetam o cérebro, tal como a perturbação bipolar I, podem ser devidas a certas substâncias químicas no cérebro, tais como a dopamina e a serotonina, não estarem em equilíbrio e estes desequilíbrios podem causar alguns dos sintomas que pode estar a sentir. Não se sabe exatamente como atua este medicamento, contudo, acredita-se que regule o equilíbrio destas substâncias químicas.

Os episódios maníacos associados à perturbação bipolar I são uma situação clínica com sintomas como sentir-se “eufórico”, ter excesso de energia, ter necessidade de dormir menos do que o habitual, falar muito depressa com ideias rápidas e algumas vezes irritabilidade grave.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Sycrest**

##### **Não tome Sycrest**

Se tem alergia à asenapina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Sycrest.

Sycrest não foi estudado em doentes idosos com demência. No entanto, os doentes idosos com demência, que são tratados com outros tipos semelhantes de medicamentos, podem ter um risco aumentado de acidente vascular cerebral (AVC) ou morte. Sycrest não está aprovado para o tratamento de doentes idosos com demência e não é recomendada a utilização neste grupo particular de doentes.

O Sycrest pode baixar a pressão sanguínea (tensão arterial). Nas fases iniciais do tratamento, algumas pessoas podem sentir-se fracas, especialmente quando se levantam de uma posição deitada ou sentada.

Habitualmente, isto irá passar por si mesmo mas se não passar, fale com o seu médico. A sua dose pode necessitar de ser ajustada.

A asenapina pode causar sonolência, diminuição súbita da tensão arterial quando se levanta, tonturas e alterações na sua capacidade de movimentação e equilíbrio, que podem levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Doentes com risco de queda devem ser avaliados antes da prescrição de asenapina.

#### **Fale imediatamente com o seu médico se tiver**

- movimentos rítmicos involuntários (sem controle) da língua, boca e cara. Pode ser necessário interromper o tratamento com Sycrest.
- febre, rigidez muscular intensa, transpiração intensa ou um nível baixo de consciência (uma doença chamada “síndrome maligna dos neurolépticos”). Pode ser necessário tratamento médico imediato.

Antes de tomar Sycrest, verifique com o seu médico ou farmacêutico:

- se já foi diagnosticado no passado com uma situação clínica cujos sintomas incluem febre alta e rigidez muscular (também conhecida como Síndrome Maligna dos Neurolépticos).
- se já teve no passado movimentos anormais da língua ou face (discinesia tardia). Deve estar consciente que estas duas situações clínicas podem ser causadas por este tipo de medicamento.
- se tem uma doença do coração ou faz tratamento para a doença do coração que o torna predisposto para ter a pressão sanguínea (tensão arterial) baixa
- se é diabético ou tem predisposição para diabetes
- se tem doença de Parkinson ou demência
- se tem epilepsia (convulsões)
- se tem alguma dificuldade em engolir (dísfagia)
- se tem problemas graves do fígado. Se tem, não deve tomar Sycrest
- se tem dificuldade em controlar a temperatura do corpo
- se tem pensamentos suicidas
- se tem níveis anormalmente elevados de prolactina no sangue (hiperprolactinemia)

Certifique-se que fala com o seu médico se tiver qualquer uma destas situações clínicas uma vez que ele poderá querer ajustar a sua dose ou vigiá-lo durante algum tempo. Fale também com o seu médico imediatamente se alguma destas situações clínicas se desenvolver ou agravar enquanto estiver a utilizar Sycrest.

#### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Sycrest em doentes com idade inferior a 18 anos.

#### **Outros medicamentos e Sycrest**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem reduzir ou aumentar o efeito do Sycrest.

Se está a tomar outros medicamentos, o Sycrest deve ser tomado em último lugar.

Deve informar o seu médico se estiver a utilizar medicamentos antidepressivos (especialmente fluvoxamina, paroxetina ou fluoxetina), porque poderá ser necessário alterar a sua dose de Sycrest ou do medicamento antidepressivo.

Deve informar o seu médico se estiver a tomar medicamentos para a doença de Parkinson (tal com a levodopa), porque este medicamento pode fazer com que sejam menos eficazes.

Uma vez que Sycrest atua principalmente no cérebro, a interferência de outros medicamentos (ou álcool) que atuam no cérebro poderá ocorrer devido a um efeito reforçado na função cerebral.

Uma vez que Sycrest pode baixar a pressão sanguínea, deve ser tida precaução quando Sycrest é tomado com outros medicamentos que baixam a pressão sanguínea.

### **Sycrest com alimentos, bebidas e álcool**

Não coma ou beba no período de 10 minutos após tomar este medicamento.

Deve evitar beber álcool enquanto estiver a tomar este medicamento.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome Sycrest enquanto estiver grávida, a não ser que o seu médico diga para o fazer. Se estiver a tomar este medicamento e ficar grávida ou pretender engravidar, consulte o seu médico logo que possível para saber se poderá continuar a tomar Sycrest.

Em recém-nascidos cujas mães utilizaram Sycrest no último trimestre de gravidez (últimos três meses) podem ocorrer os seguintes sintomas: tremor, rigidez e/ou fraqueza muscular, sonolência, agitação, problemas respiratórios e dificuldades na alimentação. Se o seu bebé desenvolver algum destes sintomas pode ser necessário contactar o seu médico.

Não amamente enquanto tomar Sycrest.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Sycrest pode causar sonolência ou sedação. Como tal, certifique-se que a sua concentração e vigília não estão afetadas antes de conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como tomar Sycrest**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é um comprimido sublingual de 5 mg ou 10 mg duas vezes por dia. Deve ser tomada uma dose de manhã e deve ser tomada uma dose à noite.

### **Instruções de utilização**

O Sycrest é para utilização sublingual.

O Sycrest não é recomendado se não for capaz de tomar o comprimido conforme descrito de seguida. Se não conseguir tomar este medicamento conforme descrito em baixo, o tratamento pode não ser eficaz para si.

- Não retire o comprimido sublingual do blister (placa) até que esteja pronto para o tomar.
- Tenha as mãos secas quando tocar no comprimido.
- Não pressione o comprimido contra o blister (placa). Não corte ou rasgue o blister (placa).
- Retire a ponta colorida (Figura 1).
- Retire suavemente o comprimido (Figura 2). Não parta o comprimido.
- Para garantir uma absorção ótima, coloque o comprimido debaixo da língua e espere até que ele se dissolva completamente (Figura 3). O comprimido irá dissolver-se na saliva dentro de segundos.
- Não engula ou mastigue o comprimido.
- Não coma ou beba nos 10 minutos após tomar o comprimido.

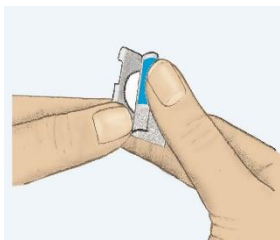


Figura 1

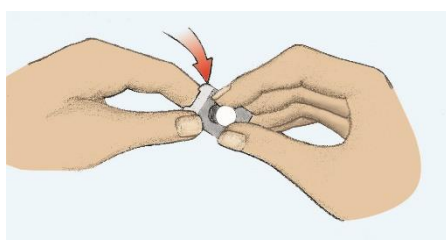


Figura 2



Figura 3

### **Se tomar mais Sycrest do que deveria**

Se tomar mais Sycrest do que deveria, contacte um médico imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Em caso de sobredosagem (tomar mais do que deveria), poderá sentir-se com sono ou cansado, ou ter movimentos anormais no corpo, problemas em estar sentado ou a andar, sentir-se tonto devido à pressão sanguínea (tensão arterial) baixa e sentir-se agitado e confuso.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sycrest**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Caso se esqueça de tomar uma dose, tome a próxima dose como habitualmente. Caso se esqueça de duas ou mais doses, consulte o seu médico ou farmacêutico.

### **Se parar de tomar Sycrest**

Se parar de tomar Sycrest, irá perder os efeitos deste medicamento. Não deve parar de tomar este medicamento, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer uma vez que os seus sintomas poderão voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Foram notificados efeitos indesejáveis graves com este medicamento. Procure imediatamente atendimento médico se tiver algum dos seguintes sintomas:

- reações alérgicas (estas envolvem normalmente uma combinação de efeitos tais como dificuldade em respirar ou engolir, rosto, lábios, língua ou garganta inchada, erupção na pele, comichão e ritmo cardíaco aumentado.)
- aumento súbito da temperatura do corpo, com suor, ritmo do coração acelerado, rigidez intensa nos músculos, sensação de confusão e flutuação da pressão arterial que pode levar ao coma
- convulsões (contração sem controle de músculos)
- desmaio
- quedas que podem ocorrer como resultado de um ou mais acontecimentos adversos tais como: sonolência, diminuição súbita da tensão arterial quando se levanta, tonturas e alterações na sua capacidade de movimentação e equilíbrio.

Informe imediatamente o seu médico se tiver:

- sinais de aumento dos níveis de açúcar no sangue, tais como sede, fome e vontade de urinar em excesso, fraqueza ou início do agravamento da diabetes
- movimentos involuntários da língua, boca, bochechas ou queixo, que podem progredir para os braços e pernas

Outros efeitos indesejáveis notificados com este medicamento incluem:

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- ansiedade

- sonolência (sentir sono)

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- aumento de peso
- aumento de apetite
- contrações musculares lentas ou mantidas
- irrequietude (sentir-se irrequieto)
- contrações musculares involuntárias (sem controle)
- movimentos lentos, tremor
- sedação (efeito calmante)
- tonturas (sensação de andar à roda)
- náuseas
- alterações do paladar
- sensação de formiguelo na língua ou na boca
- saliva aumentada (hipersialorreia)
- tensão muscular
- fadiga (cansaço)
- aumento do nível de proteínas hepáticas

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- movimentos musculares anormais: um conjunto de sintomas conhecidos como sintomas extrapiramidais (SEP) que pode incluir um ou mais dos seguintes sintomas: movimentos anormais nos músculos, língua ou nos maxilares, contrações musculares lentas e mantidas, espasmos (contrações) musculares, tremor, movimentos anormais dos olhos, contrações involuntárias (sem controle) dos músculos, movimentos lentos ou irrequietude (sentir-se irrequieto)
- sensação desagradável nas pernas (também chamado síndrome da perna inquieta)
- problemas da fala
- ritmo do coração anormalmente lento ou rápido
- bloqueio da zona média do coração
- alteração no eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT)
- pressão arterial (tensão arterial) baixa após levantar-se
- pressão arterial (tensão arterial) baixa
- sensação de formiguelo na língua e na boca
- língua inchada ou dolorosa
- dificuldade em engolir
- feridas, irritações, vermelhidão, inchaço e bolhas na boca
- disfunção sexual
- ausência de períodos menstruais regulares

**Efeitos indesejáveis raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- alterações nos valores dos glóbulos brancos do sangue
- dificuldades em focar os olhos
- coágulos de sangue nos vasos sanguíneos para os pulmões que causam dores no peito e dificuldade em respirar
- doença muscular traduzida por moinhas e dores inexplicáveis
- aumento do volume das mamas no homem
- libertação de leite ou líquido da mama

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## 5. Como conservar Sycrest

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar este medicamento na embalagem de origem para proteger da luz e humidade.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Sycrest

- A substância ativa é a asenapina.
- Cada comprimido sublingual de Sycrest 5 mg contém 5 mg de asenapina.
- Cada comprimido sublingual de Sycrest 10 mg contém 10 mg de asenapina.
- A quantidade exata é referida na embalagem de comprimidos Sycrest.
- Os outros componentes são a gelatina e o manitol (E421).

### Qual o aspeto de Sycrest e conteúdo da embalagem

Os comprimidos sublinguais de 5 mg são redondos, brancos a esbranquiçados e estão gravados com o número “5” num dos lados.

Os comprimidos sublinguais de 10 mg são redondos, brancos a esbranquiçados e estão gravados com o número “10” num dos lados.

Os comprimidos são fornecidos em blisters (placa) com película removível contendo cada um 10 comprimidos. As embalagens podem conter 20, 60 ou 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
NL-5349 AB Oss  
Países Baixos

### Fabricante

Organon Heist bv  
Industriepark 30  
2220 Heist-op-den-Berg, Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### België/Belgique/Belgien

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

#### Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė  
Tel.: +370 52041693  
dpoc.lithuania@organon.com

**България**

Органон (И.А.) Б.В. - клон България  
Тел.: +359 2 806 3030  
dpoc.bulgaria@organon.com

**Česká republika**

Organon Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 233 010 300  
dpoc.czech@organon.com

**Danmark**

Organon Denmark ApS  
Tlf: +45 4484 6800  
info.denmark@organon.com

**Deutschland**

Organon Healthcare GmbH  
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)  
dpoc.germany@organon.com

**Eesti**

Organon Pharma B.V. Estonian RO  
Tel: +372 66 61 300  
dpoc.estonia@organon.com

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 80091 11  
Mailbox@vianex.gr

**España**

Organon Salud, S.L.  
Tel: +34 91 591 12 79  
organon\_info@organon.com

**France**

Organon France  
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

**Hrvatska**

Organon Pharma d.o.o.  
Tel: +385 1 638 4530  
dpoc.croatia@organon.com

**Ireland**

Organon Pharma (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

Organon Belgium  
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Magyarország**

Organon Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 766 1963  
dpoc.hungary@organon.com

**Malta**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Tel: +356 2277 8116  
dpoc.cyprus@organon.com

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@organon.com

**Norge**

Organon Norway AS  
Tlf: +47 24 14 56 60  
info.norway@organon.com

**Österreich**

Organon Healthcare GmbH  
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)  
dpoc.austria@organon.com

**Polska**

Organon Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 105 50 01  
organonpolska@organon.com

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

Organon Biosciences S.R.L.  
Tel: +40 21 527 29 90  
dpoc.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpoc.slovakia@organon.com

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**Suomi/Finland**

Organon Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520  
dpoc.finland@organon.com

**Sverige**

Organon Sweden AB  
Tel: +46 8 502 597 00  
dpoc.sweden@organon.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Organon Pharma (UK) Limited  
Tel: +44 (0) 208 159 3593  
medicalinformationuk@organon.com

**Este folheto foi revisto pela última vez em {mês de AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.