

SAPHRIS®

(maleato de asenapina)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Comprimidos sublinguais

5 mg

10 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

SAPHRIS®
maleato de asenapina**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos sublinguais de

- 5 mg em embalagem com 20 ou 60 comprimidos sublinguais.
- 10 mg em embalagem com 20 ou 60 comprimidos sublinguais.

USO SUBLINGUAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

SAPHRIS® 5 mg:

Cada comprimido sublingual contém 5 mg de asenapina, correspondente a 7,03 mg de maleato de asenapina.

Excipientes: gelatina e manitol.

SAPHRIS® 10 mg:

Cada comprimido sublingual contém 10 mg de asenapina, correspondente a 14,06 mg de maleato de asenapina.

Excipientes: gelatina e manitol.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES**Esquizofrenia**

SAPHRIS® é indicado no tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia em adultos.

Transtorno bipolar

Monoterapia: SAPHRIS® é indicado no tratamento agudo dos episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar tipo I em adultos.

Uso associado (terapia adjuvante): SAPHRIS® é indicado no uso associado com lítio ou valproato no tratamento agudo dos episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar tipo I em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Eficácia Clínica na Esquizofrenia**

A eficácia clínica da asenapina no tratamento da esquizofrenia aguda foi avaliada em três estudos de doses-fixas e um de dose-flexível, todos de curto prazo (6 semanas), randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo e substância ativa, em pacientes com critérios diagnósticos para esquizofrenia conforme o DSM IV e que apresentavam exacerbação aguda da doença (veja abaixo). Os pacientes eram elegíveis para participar do estudo se tivessem respondido anteriormente a um medicamento antipsicótico diferente da clozapina. Portanto, não há dados nesses estudos de pacientes sem história de tratamento. Além disso, em três dos estudos, os pacientes não eram elegíveis se tivessem usado a clozapina no prazo de 12 semanas antes do recrutamento.

Em dois dos estudos a asenapina demonstrou ter eficácia superior ao placebo na medida de eficácia primária. A principal escala de avaliação de eficácia utilizada nos estudos foi a Escala da Síndrome Positiva e Negativa (PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale), que avalia

os sintomas de esquizofrenia. As medidas de eficácia secundária incluíram as subescalas da PANSS (subescalas positiva, negativa e de psicopatologia geral da PANSS), as subescalas da PANSS baseadas na análise dos fatores de Marder e as escalas de Impressão Clínica Global (CGI – Clinical Global Impression). No terceiro estudo, a asenapina não foi superior ao placebo na medida de eficácia primária apesar do controle ativo ter sido superior ao placebo. No quarto estudo, nem a asenapina nem o controle ativo foram superiores ao placebo na medida de eficácia primária.

Em um estudo¹ de 6 semanas (n = 174), que comparou a asenapina (5 mg, 2x/dia) e a risperidona (3 mg, 2x/dia) ao placebo, a asenapina 5 mg 2x/dia foi superior ao placebo na pontuação total da PANSS, nas pontuações de psicopatologia geral da PANSS, nas pontuações dos fatores de Marder da PANSS positivo, pensamento desorganizado e ansiedade/depressão e na pontuação da CGI-S (CGI-S = Clinical Global Improvement - Severity). As estimativas por ponto [IC 95%] para a mudança do início até o final do estudo na pontuação total da PANSS pela análise LOCF foram de -14,37 [-19,47, -9,27] para a asenapina 5 mg 2x/dia, e -4,64 [-9,64, -0,35] para o placebo.

Em um outro estudo² de 6 semanas (n = 448), que comparou duas doses fixas da asenapina (5 e 10 mg 2x/dia) e o haloperidol (4 mg 2x/dia) com o placebo, a asenapina 5 mg 2x/dia foi superior ao placebo na pontuação total da PANSS, nas subescalas positiva, negativa e de psicopatologia geral da PANSS, nos fatores de Marder da PANSS positivo, pensamento desorganizado e ansiedade/depressão e na pontuação da CGI-S. A asenapina 10 mg 2x/dia foi superior ao placebo na pontuação total da PANSS (MMRM), na subescala positiva da PANSS, no fator positivo de Marder da PANSS e na CGI-S. As estimativas por ponto [IC 95%] para a mudança do início até o final do estudo na pontuação total da PANSS pela análise LOCF foram de -16,22 [-19,48, -12,97] para a asenapina 5 mg 2x/dia, -14,86 [-18,17, -11,54] para a asenapina 10 mg 2x/dia e -10,74 [-13,82, -7,67] para o placebo.

Em um estudo de 6 semanas (n = 386), que comparou duas doses fixas da asenapina (5 e 10 mg 2x/dia) e a olanzapina (15 mg 1x/dia) com o placebo, a asenapina não foi superior ao placebo na medida primária de eficácia (alteração na pontuação total da PANSS em relação ao início). O controle ativo foi, entretanto, superior ao placebo. Portanto, o estudo foi considerado negativo. As estimativas por ponto [IC 95%] para a alteração dos valores iniciais até o final do estudo na pontuação total da PANSS pela análise LOCF foram de -14,51 [-17,64, -11,39] para a asenapina 5 mg 2x/dia, -13,44 [-16,64, -10,23] para a asenapina 10 mg 2x/dia e -11,14 [-14,36, -7,92] para o placebo.

Em um estudo de 6 semanas (n = 259), que comparou doses flexíveis da asenapina (5 a 10 mg 2x/dia) e da olanzapina (10 a 20 mg 1x/dia) com o placebo, nem a asenapina nem o controle ativo (olanzapina) foram superiores ao placebo na medida de eficácia primária, a alteração da pontuação total da PANSS em relação ao início. Este estudo foi, portanto, considerado como falho.

A manutenção da eficácia foi demonstrada em um estudo³ de prevenção de recaídas. O estudo de prevenção de recaídas foi multinacional e multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, desenhado para avaliar a eficácia e a segurança da asenapina de administração sublingual (5 ou 10 mg 2x/dia) em relação ao placebo na prevenção de recaídas em pacientes com esquizofrenia previamente estáveis. Um total de 700 pacientes participou do tratamento na fase aberta com a asenapina por até 26 semanas. Desses, um total de 386 pacientes preencheram os critérios de estabilização com a asenapina e foram randomizados para tratamento na fase duplo-cega, controlada por placebo, de 26 semanas. A asenapina foi estatisticamente mais eficaz que o placebo na prevenção de recaídas, como medido pela medida de eficácia primária do estudo, as curvas de Kaplan-Meier. Ao final de 26 semanas, 47% dos pacientes tratados com o placebo recaíram em comparação com apenas 12% dos pacientes tratados com a asenapina ($p < 0,0001$). Neste estudo, aproximadamente 80% dos pacientes foram mantidos com a dose de 10 mg 2x/dia.

Eficácia Clínica no Transtorno Bipolar Tipo I

Foram realizados dois estudos clínicos^{4,5}, desenhados de forma semelhante, ambos com 3 semanas, randomizados, duplo-cegos, em monoterapia, controlados por substância ativa (olanzapina) e placebo, que envolveram 489 e 488 pacientes, respectivamente, com episódios agudos de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar tipo I, com ou sem sintomas psicóticos. Nestes estudos, a asenapina, demonstrou eficácia superior ao placebo na redução dos sintomas maníacos ao final de 3 semanas na medida de eficácia primária, a mudança na pontuação total na Escala de Young de Avaliação da Mania (YMRS = Young-Mania Rating Scale). As estimativas por ponto [IC 95%] em relação ao início, dados LOCF, foram de -11,5 [-13, -10] para a asenapina versus -7,8 [-10, -5,6] para o placebo e -10,8 [-12,3, -9,3] para a asenapina versus -5,5 [-7,5, -3,5] para o placebo). Uma diferença estatisticamente significativa entre a asenapina e o placebo já foi observada a partir do 2º dia. Além disso, a manutenção deste efeito clínico foi demonstrada em um estudo clínico de extensão de 9 semanas de duração.

Em um outro estudo⁶ de 12 semanas de duração, controlado por placebo, avaliou-se a eficácia do tratamento adjuntivo com a asenapina em 326 pacientes com episódios de mania ou mistos associados ao transtorno bipolar tipo I, com ou sem sintomas psicóticos, que eram parcialmente nãorespondentes ao tratamento de monoterapia com o lítio ou com o valproato em níveis séricos terapêuticos e em tratamento por 2 semanas. Neste estudo, a asenapina ou o placebo como terapia adjuvante associados ao lítio ou ao valproato resultou em eficácia superior a monoterapia com lítio ou valproato na semana 3 (pontuação estimada [IC 95%] de mudança da base ao desfecho em YRMS, usados análise LOCF -10,3 [-11,9, -8,8] para a asenapina e -7,9 [-9,4, -6,4] para o placebo 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 de mania.

Referências científicas:

- 1) Potkin SG et al. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: a placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2007 Oct;68(10):1492-500.
- 2) Kane JM et al. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010 Apr;30(2):106-15.
- 3) Kane JM et al. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2011 Mar;72(3):349-55.
- 4) McIntyre RS et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673-86.
- 5) McIntyre RS et al. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):27-38.
- 6) Szegedi A et al. Apollo Study Group. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):46-55.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antipsicóticos, código ATC: N05A H05
Estrutura química: molécula tetracíclica.

Mecanismo de ação

Assim como para outros agentes eficazes no tratamento da esquizofrenia e transtorno bipolar, o mecanismo de ação da asenapina não é totalmente conhecido. Entretanto, com base no seu perfil

de ligação a receptores, foi proposto que a eficácia da asenapina seja mediada pela combinação de uma atividade antagonista sobre os receptores D2 e 5-HT2A. A asenapina exibe uma afinidade elevada para os receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, e 5-HT7, receptores de dopamina D2, D3, D4 e D1, receptores α_1 e α_2 -adrenérgicos e receptores H1 da histamina, e afinidade moderada para receptores H2. Em ensaios in vitro, a asenapina atua como um antagonista destes receptores. A asenapina não tem afinidade considerável com os receptores muscarínicos colinérgicos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração sublingual, a asenapina é rapidamente absorvida, com concentrações plasmáticas de pico dentro de 30 a 90 minutos. A biodisponibilidade absoluta da asenapina sublingual de 5 mg é de 35%. Quando a asenapina é deglutida, a biodisponibilidade absoluta é baixa (< 2% com a formulação de comprimido oral). A ingestão de água alguns minutos (2 ou 5) após a administração da asenapina resultou em uma diminuição (19% e 10%, respectivamente) na exposição à asenapina. Portanto, a ingestão de alimentos ou bebidas deve ser evitada por 10 minutos após a administração sublingual (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Distribuição

A asenapina é rapidamente distribuída e apresenta um grande volume de distribuição (aproximadamente 1700 L ou 20-25 L/Kg) o que indica uma extensa distribuição extravascular. A asenapina apresenta uma alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (95%), o que inclui a albumina e a alfa1-glicoproteína ácida.

Metabolismo

A asenapina é extensamente metabolizada. As principais vias metabólicas para a asenapina são a glicuronidação direta (mediada por UGT1A4), oxidação mediada pelo citocromo P450 (principalmente CYP1A2, com contribuições da 2D6 e 3A4) e desmetilação. Em um estudo in vivo em humanos com a asenapina marcada radioativamente, a substância relacionada com a droga predominante no plasma foi o N⁺-glucoronídeo da asenapina; outras substâncias incluíram a N-desmetilasenapina, N-desmetil-N-carbomoilglucoronídeo da asenapina e asenapina inalterada em quantidades menores. A atividade do SAPHRIS® se deve principalmente à droga mãe.

A asenapina é uma inibidora fraca da CYP2D6 e não causa indução das atividades da CYP1A2 ou CYP3A4 em culturas de hepatócitos humanos. A administração concomitante da asenapina com conhecidos inibidores, indutores ou substratos dessas vias metabólicas foi avaliada em uma série de estudos de interações (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Eliminação

SAPHRIS® é uma droga de depuração elevada, com depuração de 52 L/h após administração intravenosa. Em estudo de balanço de massas, a maior parte da radioatividade da dose foi recuperada na urina (cerca de 50%) e fezes (cerca de 40%), sendo que apenas uma pequena quantidade (5-16%) foi excretada sob a forma inalterada nas fezes. Após uma fase de distribuição inicial mais rápida, a meia-vida terminal da asenapina é de aproximadamente 24 h.

Linearidade/não-linearidade

O aumento da dose de 5 para 10 mg 2x/dia (um aumento de duas vezes) resulta em aumentos menores que os lineares (1,7 vezes), tanto na extensão da exposição quanto na concentração máxima. O aumento menor do que o proporcional na Cmax e AUC (área sob a curva) com a dose pode estar atribuído a limitações da capacidade de absorção da mucosa oral após a administração sublingual.

Durante a administração 2x/dia, o estado de equilíbrio é atingido em 3 dias. De modo geral, a farmacocinética da asenapina no estado de equilíbrio é semelhante àquela após dose única.

Farmacocinética em populações especiais**Pacientes com insuficiência hepática**

A farmacocinética da asenapina foi semelhante nos indivíduos com insuficiência hepática leve (Child Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B), em comparação com indivíduos com função hepática normal. Em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) foi observado um aumento de 7 vezes da exposição à asenapina (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Pacientes com insuficiência renal

A farmacocinética da asenapina após dose única de 5 mg foi semelhante entre os indivíduos com diferentes graus de insuficiência renal e com função renal normal.

Pacientes idosos

Em pacientes idosos com psicose, a exposição à asenapina foi em média 40% maior comparado com adultos.

Adolescentes

Para doses de 5 mg 2x/dia, em pacientes adolescentes (12 a 17 anos), a farmacocinética da asenapina é semelhante àquela observada em adultos. Em adolescentes, a dose de 10 mg 2x/dia não resultou em aumento da exposição à asenapina em comparação com 5 mg 2x/dia.

Diferenças quanto ao sexo

Em uma análise de farmacocinética da população, não foram encontradas influências relevantes do sexo sobre a farmacocinética da asenapina.

Raça

Não foram observadas diferenças significativas na farmacocinética da asenapina com relação à raça.

Tabagismo

Uma análise de farmacocinética da população indicou que o tabagismo, que é indutor da CYP1A2, não interfere na depuração da asenapina. Em um estudo específico, fumar concomitantemente à administração de uma dose única sublingual de 5 mg não afetou a farmacocinética da asenapina.

Dados pré-clínicos de segurança

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, os dados não clínicos não evidenciaram riscos especiais para humanos. Estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e cães mostraram, principalmente, efeitos farmacológicos limitantes da dose, tais como sedação. Além disso, foram observados efeitos mediados pela prolactina sobre as glândulas mamárias e alterações no ciclo estral. Em cães, doses orais elevadas resultaram em hepatotoxicidade que não foi observada após administração intravenosa crônica. A asenapina apresenta alguma afinidade pelos tecidos contendo melanina, entretanto, quando testada in vitro, não apresentou fototoxicidade. Além disso, o exame histopatológico dos olhos de cães tratados cronicamente com asenapina não revelou qualquer sinal de toxicidade ocular, demonstrando a ausência de risco fototóxico.

A asenapina não foi genotóxica em uma bateria de testes. Em estudos de carcinogenicidade subcutânea em ratos e camundongos, não foram observados aumentos na incidência de tumores. Em estudos não clínicos foram observados efeitos apenas em exposições consideradas suficientemente excessivas em relação à exposição máxima em humanos, indicando pouca relevância para o uso clínico.

A asenapina não causou danos à fertilidade em ratos e não foi teratogênica em ratos e coelhos. Foi encontrada embriotoxicidade em estudos de toxicologia da reprodução utilizando ratos e coelhos. A asenapina causou leve toxicidade materna e discreto atraso no desenvolvimento do esqueleto fetal. Após administração oral a coelhas prenhas durante o período de organogênese, a

asenapina afetou adversamente o peso corporal com a dose mais elevada de 15 mg/kg, duas vezes ao dia. Nessa dose, o peso corporal fetal diminuiu. Quando a asenapina foi administrada por via intravenosa em coelhas prenhas, não foram observados sinais de embriotoxicidade. Em ratos, foi observada embriotoxicidade (perda pós-implantação aumentada, peso fetal diminuído e atraso na ossificação) após administração oral ou intravenosa durante a organogênese ou durante toda a gestação. Foi observado aumento da mortalidade neonatal entre as crias de ratas tratadas durante a gestação e a lactação. Em um estudo de criação cruzada concluiu-se que as perdas peri e pós-natais induzidas pela asenapina são causadas mais pelas alterações dos filhotes do que pelo comportamento de amamentação alterado das mães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes idosos com psicose associada à demência:

Pacientes idosos com psicose relacionada à demência, tratados com drogas antipsicóticas, apresentam aumento do risco de morte. SAPHRIS® não foi aprovado para o tratamento de pacientes com psicose associada à demência e não é recomendado para o uso nesta população específica.

Síndrome neuroléptica maligna:

Foi reportada a possibilidade de ocorrência de Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica, consciência alterada e elevação de creatina fosfoquinase sérica (CPK), em associação ao tratamento com medicamentos antipsicóticos. Outros sinais podem incluir: mioglobinúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda.

Como o SAPHRIS® é um medicamento antipsicótico, se o paciente apresentar sinais e sintomas de SNM, o tratamento com o SAPHRIS® deve ser descontinuado.

Convulsões:

Durante os estudos clínicos com o SAPHRIS®, ocasionalmente foram relatadas convulsões (0% e 0,3% (0/572, 1/379) dos pacientes tratados com doses da asenapina de 5 mg e 10 mg 2x/dia, respectivamente, comparados com 0% (0/503, 0/203) dos pacientes tratados com placebo, em estudos de curto-prazo na esquizofrenia e em episódios de mania/mistas associados ao transtorno bipolar tipo I). Assim, o SAPHRIS® deve ser utilizado com cautela em pacientes com antecedentes de convulsões ou com condições associadas a convulsões.

Suicídio:

A possibilidade de tentativa de suicídio é inerente às doenças psicóticas e ao transtorno bipolar e a rigorosa supervisão dos pacientes de alto risco deve acompanhar o tratamento medicamentoso.

Reações de hipersensibilidade:

Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e edema, foram observados em pacientes tratados com asenapina. Em vários casos, essas reações ocorreram após a primeira dose. Essas reações incluíram: anafilaxia, angioedema, hipotensão, taquicardia, edema da língua, dispnéia, roncos e sibilos e erupção cutânea.

Hipotensão ortostática:

O SAPHRIS® pode induzir hipotensão ortostática e síncope, especialmente no início do tratamento, provavelmente correspondendo às suas propriedades farmacológicas de antagonista alfa1-adrenérgico. Pacientes idosos estão particularmente sob risco de apresentar hipotensão ortostática. Em estudos clínicos, foram ocasionalmente relatados casos de síncope durante o tratamento com o SAPHRIS®. O produto deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos e em pacientes com doenças cardiovasculares conhecidas (por exemplo, insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio ou doença coronariana isquêmica ou anormalidades da condução cardíaca),

doença vascular cerebral, ou condições que poderiam predispor os pacientes a apresentarem hipotensão (por exemplo, desidratação, e hipovolemia).

Discinesia tardia:

Medicamentos com propriedades antagonistas do receptor de dopamina foram associados com a indução de discinesia tardia, caracterizada por movimentos involuntários, rítmicos, predominantemente da língua e/ou face. O início de sintomas extrapiramidais é um fator de risco de discinesia tardia. Nos estudos clínicos, ocasionalmente, foi relatada discinesia tardia durante o tratamento com o SAPHRIS®. Se aparecerem sinais e sintomas de discinesia tardia em um paciente tratado com o SAPHRIS®, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Hiperprolactinemia:

Como ocorre com outros medicamentos que antagonizam o receptor de dopamina D2, o SAPHRIS® pode estar associado à hiperprolactinemia. Nos estudos clínicos com o SAPHRIS®, houve poucos relatos de eventos adversos relacionados a níveis anormais de prolactina (efeitos adversos associados a níveis anormais de prolactina ocorreram em 0,4% dos pacientes em uso da asenapina versus 0% em uso do placebo).

Experimentos com cultura de tecidos indicam que aproximadamente um terço dos cânceres de mama em humanos são dependentes da prolactina in vitro, um fator de potencial importância se a prescrição desses medicamentos for considerada em um paciente com câncer de mama previamente detectado. Nem estudos clínicos ou estudos epidemiológicos realizados até esta data demonstraram uma associação entre a administração crônica dessa classe de medicamentos e a tumorigênese em humanos, mas a evidência disponível é muito limitada para ser conclusiva.

Intervalo QT:

O prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante não parece estar associado com a asenapina. Recomenda-se cautela ao prescrever o SAPHRIS® para pacientes com doença cardiovascular conhecida ou com antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QT bem como ao utilizar o produto concomitantemente com outros medicamentos que possam causar prolongamento do intervalo QT.

Hiperglicemia e diabetes mellitus:

Hiperglicemia ou exacerbação de diabetes pré-existente foi ocasionalmente relatada durante o tratamento com a asenapina.

A avaliação da relação entre o uso de antipsicóticos atípicos e anormalidades na glicose é complicada pela possibilidade de aumento do risco pré-existente de diabetes em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar e do aumento crescente da incidência de diabetes mellitus na população em geral. O acompanhamento clínico apropriado é recomendado em pacientes diabéticos e naqueles com fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes mellitus.

Disfagia:

Foi relatada alteração da motilidade do esôfago e aspiração associadas com o uso de medicamentos antipsicóticos. Em pacientes tratados com o SAPHRIS®, ocasionalmente, foram relatados casos de disfagia.

Regulação da temperatura corporal:

A ruptura da capacidade do organismo de reduzir a temperatura central foi atribuída aos medicamentos antipsicóticos. A partir dos estudos clínicos, pode-se concluir que as alterações na regulação da temperatura corporal clinicamente relevantes não parecem estar associadas com a asenapina. É recomendado cuidado adequado ao prescrever SAPHRIS® para pacientes que serão expostos a condições que podem contribuir para uma elevação na temperatura corporal, por ex.: exercício extenuante, exposição ao calor extremo, receber medicação concomitante com atividade anticolinérgica ou estar sujeito a desidratação.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se dispõe de dados adequados sobre o uso do SAPHRIS® em mulheres durante a gestação. A asenapina não foi teratogênica em estudos em animais. Foram encontrados efeitos maternais e embriotóxicos em estudos em animais (ver item “Dados pré-clínicos de segurança”).

Neonatos expostos a medicamentos antipsicóticos durante o terceiro trimestre de gravidez estão sob risco de sintomas extrapiramidais e/ou de interrupção após o parto. Há relatos de agitação, hipertonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória e distúrbios de alimentação nestes neonatos. Estas complicações variam em gravidade; enquanto que em alguns casos são autolimitadas, em outros casos, os neonatos necessitam de suporte de unidade intensiva de tratamento e hospitalização prolongada.

O SAPHRIS® não deve ser utilizado durante a gestação a menos que claramente necessário e, apenas, se os potenciais benefícios para a mãe suplantarem os potenciais riscos para o feto.

A asenapina foi excretada pelo leite em ratas durante a lactação. Não se sabe se a asenapina ou seus metabólitos são excretados no leite humano. É recomendado que mulheres em tratamento com o SAPHRIS® não amamentem.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. A asenapina pode causar sonolência e sedação. Portanto, os pacientes devem ser advertidos a não operar máquinas, incluindo veículos motorizados, até que estejam razoavelmente seguros de que o tratamento com o SAPHRIS® não os afete adversamente.

Uso pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do SAPHRIS® em indivíduos com idade inferior a 18 anos. Dados limitados sobre a segurança do SAPHRIS® estão disponíveis para pacientes adolescentes. Foi realizado um estudo de farmacocinética em adolescentes (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, “Propriedades farmacocinéticas”).

Uso em pacientes idosos

O SAPHRIS® deve ser utilizado com cautela em pacientes idosos. Os dados sobre a segurança e a eficácia em pacientes com idade ≥ 65 anos são limitados. Dados de farmacocinética estão descritos no item 3, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Considerando os efeitos primários da asenapina sobre o sistema nervoso central, recomenda-se cautela quando o produto é administrado em combinação com outros fármacos de ação central. Os pacientes devem ser advertidos a evitar o uso de bebidas alcoólicas durante o tratamento com o SAPHRIS®.

Potencial para outros medicamentos afetarem o SAPHRIS®

A asenapina é eliminada principalmente por glicuronidação direta pela UGT1A4 e metabolismo oxidativo pelas isoenzimas do sistema citocromo P450 (predominantemente CYP1A2). Foram estudados os efeitos potenciais dos inibidores e um induzidor de várias dessas vias enzimáticas sobre a farmacocinética da asenapina especificamente fluvoxamina (inibidor da CYP1A2), paroxetina (inibidor CYP2D6), imipramina (inibidor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inibidor CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (indutor CYP3A4/1A2) e valproato (inibidor UGT). Exceto para a fluvoxamina, nenhuma das interações resultou em alterações clinicamente significativas na farmacocinética da asenapina. Durante a administração combinada com uma dose única de 5 mg de asenapina, fluvoxamina 25 mg 2x/dia resultou num aumento de 29% na AUC da asenapina. Seria esperado que a dose terapêutica total de fluvoxamina produzisse um aumento

ainda maior nas concentrações plasmáticas de asenapina. Portanto, a co-administração de asenapina e fluvoxamina deve ser abordada com cautela.

Potencial para o SAPHRIS® afetar outros medicamentos

Devido ao seu antagonismo alfa1-adrenérgico, com potencial para induzir hipotensão ortostática (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”), o SAPHRIS® pode aumentar os efeitos de alguns agentes anti-hipertensivos.

Estudos in vitro indicam que a asenapina pode inibir fracamente a CYP2D6. Estudos clínicos de interação medicamentosa que investigaram os efeitos de inibição da CYP2D6 pela asenapina demonstraram os seguintes resultados:

- Após a administração concomitante do dextrometorfano e da asenapina a voluntários saudáveis, foi medida a proporção de dextrorfan/dextrometorfano (DX/DM) como marcador da atividade CYP2D6. Indicativo de inibição da CYP2D6, o tratamento com a asenapina na dose de 5 mg 2x/dia resultou em uma diminuição fracionada na proporção DX/DM para 0,43. No mesmo estudo, o tratamento com a paroxetina na dose de 20 mg/dia diminuiu a proporção DX/DM para 0,032.
- Em um estudo separado, a administração concomitante de dose única de 75 mg de imipramina com uma dose única de 5 mg da asenapina não afetou as concentrações plasmáticas do metabólito desipramina (um substrato da CYP2D6).
- A administração concomitante de uma dose única de 20 mg da paroxetina (um substrato e inibidor da CYP2D6) durante o tratamento com 5 mg 2x/dia da asenapina a 15 voluntários saudáveis do sexo masculino resultou em um aumento de quase duas vezes na exposição à paroxetina.

In vivo, a asenapina parece ser, no máximo, uma inibidora fraca da enzima CYP2D6. Porém, a asenapina pode aumentar os efeitos inibidores da paroxetina sobre seu próprio metabolismo. Portanto, o SAPHRIS® deve ser administrado com cautela em associação a drogas que sejam ao mesmo tempo substratos e inibidores da enzima CYP2D6.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses para SAPHRIS® 5 mg e de 30 meses para SAPHRIS® 10 mg a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Os comprimidos sublinguais do SAPHRIS® são redondos, de cor branca ou esbranquiçada, marcados em um dos lados com “5” para SAPHRIS® 5 mg e com “10” para SAPHRIS® 10 mg.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: sublingual.

Modo de uso: orientar o paciente a retirar o comprimido do blíster apenas imediatamente antes do uso. Manusear com as mãos secas. Não apertar o comprimido contra o blíster. Não cortar ou rasgar a embalagem. Puxar para trás a aba no local indicado e retirar cuidadosamente o comprimido da embalagem. Não quebrar o comprimido.

Para assegurar uma ótima absorção, manter o comprimido sublingual de SAPHRIS® sob a língua até que ele se dissolva completamente. O comprimido se dissolve na saliva dentro de segundos. Não deglutiir nem mastigar os comprimidos. Não beber nem comer durante 10 minutos após a administração.

Quando usado em combinação com outras medicações o SAPHRIS® deve ser tomado por último.

Posologia

Dose usual para o tratamento em adultos

Esquizofrenia:

O SAPHRIS® deve ser administrado em dose inicial de 5 mg 2x/dia (duas vezes ao dia).

A dose recomendada do SAPHRIS® é de 5 a 10 mg administrada 2x/dia. Em estudos clínicos controlados de curto prazo não houve evidência de benefício clínico adicional com a dose de 10 mg 2x/dia em comparação à dose de 5 mg 2x/dia e algumas reações adversas ocorreram com mais frequência. A segurança de doses acima de 10 mg 2x/dia não foi avaliada em estudos clínicos.

Os pacientes devem ser re-avaliados periodicamente para determinar a necessidade de terapia de manutenção.

Tratamento de manutenção: foi demonstrada a eficácia do SAPHRIS® em um estudo de manutenção em pacientes com esquizofrenia. A dose inicial neste estudo foi de 5 mg 2x/dia com a possibilidade de aumento para 10 mg 2x/dia após 1 semana com base na tolerabilidade. Como não há evidência clínica para responder à questão de por quanto tempo um paciente com esquizofrenia deve permanecer em uso do SAPHRIS®, os pacientes deverão ser periodicamente reavaliados para a determinação da necessidade do tratamento de manutenção.

Transtorno bipolar tipo I:

Monoterapia: a dose inicial recomendada do SAPHRIS® é de 10 mg 2x/dia (duas vezes ao dia). A dose pode ser reduzida para 5 mg 2x/dia, conforme a avaliação clínica. A segurança de doses acima de 10 mg 2x/dia não foi avaliada em estudos clínicos.

Uso associado (terapia adjuvante): a dose inicial recomendada é de 5 mg 2x/dia (duas vezes ao dia) quando administrado como terapia adjuvante com lítio ou valproato. Dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do paciente, a dose pode ser aumentada para 10 mg 2x/dia. A segurança de doses acima de 10 mg 2x/dia como terapia adjuvante com lítio ou valproato não foi avaliada em estudos clínicos.

Tratamento de manutenção: enquanto não há evidências disponíveis para responder à questão sobre o tempo em que o paciente bipolar deve permanecer em uso do SAPHRIS®, seja como monoterapia ou no uso associado ao lítio ou ao valproato, é geralmente recomendado que os pacientes que responderam ao tratamento com o SAPHRIS® continuem o uso além da resposta aguda. Se o SAPHRIS® for usado por períodos maiores no transtorno bipolar tipo I, os pacientes deverão ser individualmente avaliados periodicamente em relação aos riscos e benefícios em longo-prazo.

Informações adicionais sobre populações especiais:

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do SAPHRIS® em indivíduos com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Estão disponíveis dados limitados de segurança em pacientes adolescentes. Os dados estão descritos no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética.

Pacientes idosos

O SAPHRIS® deve ser usado com cuidado em pacientes idosos. Estão disponíveis dados limitados de segurança e eficácia em pacientes com 65 anos ou mais. Dados de farmacocinética estão descritos no item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Pacientes com insuficiência renal

Não é requerido ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência hepática

Não é requerido ajuste de doses em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada. Em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) foi observado um aumento de 7 vezes na exposição à asenapina. Portanto, o uso do SAPHRIS® não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave. (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS)

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais frequentemente relatada durante o tratamento com a asenapina foi sonolência. A incidência de reações adversas à drogas associadas ao tratamento com a asenapina consta da tabela a seguir. A tabela é baseada nos eventos adversos relatados nos estudos clínicos. Todas as reações adversas são mencionadas por classificação por sistema de órgãos e frequência; muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classificação por sistema de órgãos	Muito comuns ($\geq 1/10$)	Comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Distúrbios metabólicos e nutricionais		Aumento do apetite		
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência	Acatisia* Parkinsonismo* Tontura Distoria* Disgeusia Discinesia*	Disartria Síncope Distúrbios extrapiramidais Convulsões*	Síndrome neuroléptica maligna
Distúrbios oculares				Distúrbio de acomodação
Distúrbios cardíacos			Bradicardia sinusial Taquicardia sinusial Bloqueio de ramo*	
Distúrbios vasculares			Hipotensão ortostática	
Distúrbios gastrintestinais		Hipoestesia oral	Parestesia oral Glossodinia Inchaço na língua Disfagia	
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Fadiga		
Investigações		Aumento de peso Aumento de transaminases		

*Acatisia inclui os Termos Preferidos (TP) MedDRA acatisia e hipercinesia

*Parkinsonismo inclui os TPs MedDRA de parkinsonismo, tremos, hipertonia, tremor de descanso parkinsoniano, distúrbio de marcha, rigidez de roda dentada, faces mascaradas, reflexo glabellar anormal e rigidez muscular.

*Distoria inclui os TP MedDRA de distonia, crise oculógira, torcicolo e blefaroespasmus.

*Discinesia inclui TP MedDRA de discinesia e discinesia tardia.

*Convulsões incluem TPs MedDRA de convulsão, epilepsia e convulsões parciais.

* Bloqueio de ramo inclui TPs MedDRA de bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito e bloqueio de ramo.

Sintomas extrapiramidais (SEP)

A partir dos estudos de curto prazo (6 semanas) em esquizofrenia, parece haver uma relação dose-resposta para acatisia em pacientes tratados com a asenapina. Para parkinsonismo houve uma tendência de aumento com doses mais elevadas.

Aumento de peso

Nos estudos clínicos de curto e longo prazo em esquizofrenia e episódios de mania/mistas associados ao transtorno bipolar tipo I combinados, a alteração média no peso corporal para a asenapina foi 0,8 kg. A proporção de indivíduos com ganho de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$ de ganho do período basal ao desfecho) em estudos clínicos de curta duração de esquizofrenia foi de 5,3% para asenapina comparado a 2,3% para placebo. A proporção de indivíduos com ganho de peso clinicamente significativo ($\geq 7\%$ de ganho do período basal ao desfecho) em estudos clínicos de curta duração de transtorno bipolar foi de 6,5% para asenapina comparado a 0,6% para placebo.

Em um estudo de 52 semanas, duplo-cego, controlado por comparação com pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo, o ganho de peso médio do período basal foi de 0,9 kg. A proporção de pacientes com um aumento $\geq 7\%$ do peso corporal (no desfecho) foi de 14,7%. A Tabela 1 apresenta a alteração média de peso do período basal e a proporção de pacientes com um ganho de peso $\geq 7\%$ categorizados pelo Índice de Massa Corporal (IMC) na período basal:

Tabela 1: Resultados de alteração de peso categorizados pelo Índice de Massa Corporal (IMC) no período basal

Estudo de 52 semanas controlado por comparador em esquizofrenia

	IMC < 23 SAPHRIS® N=295	IMC 23 - \leq 27 SAPHRIS® N=290	IMC > 27 SAPHRIS® N=302
Alteração média do período basal (kg)	1.7	1	0
% com $\geq 7\%$ de aumento no peso corporal	22 %	13 %	9 %

Outros achados

A asenapina tem propriedades anestésicas. Hipoestesia oral e parestesia oral podem ocorrer diretamente após a administração e normalmente se resolvem dentro de 1 hora.

Enzimas hepáticas

Foram vistas frequentemente elevações transitórias e assintomáticas das transaminases hepáticas, alanina transferase (ALT), aspartato transferase (AST), especialmente no início do tratamento.

Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram identificados durante o uso pós-marketing de SAPHRIS®. Uma vez que essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, geralmente não é possível estimar a sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao fármaco.

Doenças do sistema imunológico: reações de hipersensibilidade graves, incluindo reações anafiláticas/anafilactoides, angioedema, inchaço da língua e garganta inchada (edema da faringe).

Doenças gastrintestinais: lesões da mucosa oral (ulcerações, bolhas e inflamação); hipersecreção salivar.

Doenças psiquiátricas: ansiedade.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Foram relatados poucos casos de superdose no programa de desenvolvimento da asenapina. As doses estimadas relatadas estão entre 15 e 400 mg. Na maioria dos casos, não ficou claro se a asenapina foi administrada por via sublingual. Os eventos adversos relacionados ao tratamento incluíram agitação e confusão, acatisia, distonia orofacial, sedação e achados eletrocardiográficos assintomáticos (bradicardia, complexos supraventriculares, atraso na condução intraventricular).

Não se dispõe de informação específica sobre o tratamento da superdose com o SAPHRIS®. Não existe um antídoto específico para o SAPHRIS®. A possibilidade do envolvimento de múltiplas drogas deve ser considerada. Em caso de superdose, é necessária a monitoração cardiovascular para detectar possíveis arritmias e o tratamento deve incluir medidas de suporte, manutenção de adequada oxigenação e ventilação das vias aéreas, bem como tratamento sintomático. A hipotensão e colapso circulatório devem ser tratados com medidas apropriadas, tais como líquidos intravenosos e/ou agentes simpaticomiméticos (não devem ser usadas epinefrina e dopamina, pois a estimulação beta pode piorar a hipotensão na condição de bloqueio alfa induzido pelo SAPHRIS®). Se ocorrerem sintomas extrapiramidais graves, devem ser administrados medicamentos anticolinérgicos. A supervisão médica e a monitoração devem ser mantidas até que o paciente se recupere.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0171.0188

Farm. Resp.: Cristina Matushima - CRF-SP nº 35.496

Registrado e importado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 – São Paulo – SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

Fabricado por: Catalent UK Swindon Zydis Limited, Swindon, Reino Unido

Embalado por: Organon (Ireland) Ltd., Swords, Irlanda

Comercializado por: Lundbeck Brasil Ltda.

Central de Relacionamento
0800 2824445

Venda sob prescrição médica.



Só Pode ser Vendido com Retenção da Receita.

CCDS 4 (102012)_Saphris_BU 07_VPS



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Número do expediente	Nome do Assunto	Data da notificação/petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
0409425/13-5	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de Bula	23/05/2013	23/05/2013	Não aplicável
0638979/13-1	10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/08/2013	05/08/2013	Alteração do prazo de validade do produto na bula ao profissional de saúde conforme deferido em petição para Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação. 5 mg: de 36 meses para 24 meses; 10 mg: de 36 meses para 30 meses.
0480596/12-8	1449 – Medicamento Novo – Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	08/06/2012	09/12/2013	1. INDICAÇÕES;