

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD SELECCIONADA de Sycrest 5 mg comprimidos sublinguales y Sycrest 10 mg comprimidos sublinguales

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 de la ficha técnica.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia

Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte.

Sycrest no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia y no se recomienda su uso en este particular grupo de pacientes.

Síndrome neuroléptico maligno

Con el uso de antipsicóticos, incluyendo asenapina, se ha notificado síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, conciencia alterada y elevados niveles de creatina fosfoquinasa en suero. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) y fallo renal agudo.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM se debe suspender el tratamiento con Sycrest.

Convulsiones

En ensayos clínicos, se notificaron esporádicamente casos de convulsiones durante el tratamiento con asenapina. Por lo tanto, Sycrest debe ser utilizado con precaución en pacientes que tengan antecedentes de trastornos convulsivos o que tengan enfermedades asociadas a convulsiones.

Suicidio

La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar, por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo debe acompañarse de una estrecha supervisión.

Hipotensión ortostática

Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope, especialmente al inicio del tratamiento, que refleja probablemente sus propiedades antagonistas α 1-adrenérgicas. Los pacientes de edad avanzada tienen especialmente un riesgo de sufrir hipotensión ortostática. En ensayos clínicos, durante el tratamiento con Sycrest fueron notificados esporádicamente casos de síncope. Sycrest debe ser utilizado con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ej., fallo cardíaco, infarto de miocardio o isquemia, defectos en la conducción), enfermedad cerebrovascular o enfermedades que predispongan al paciente a la hipotensión (por ej., deshidratación e hipovolemia).

Discinesia tardía

La inducción a discinesia tardía se ha asociado con medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de dopamina. La discinesia tardía se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. En ensayos clínicos, se notificaron esporádicamente casos de discinesia tardía durante el tratamiento con asenapina. La aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para la discinesia tardía. Si aparecen los signos y síntomas de la discinesia tardía en un paciente en tratamiento con Sycrest, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Hiperprolactinemia

Se observaron aumentos de los niveles de prolactina en algunos pacientes tratados con Sycrest. En ensayos

clínicos, fueron notificadas pocas reacciones adversas relacionadas con niveles anormales de prolactina.

Intervalo QT

La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada con asenapina. Se debe actuar con precaución cuando Sycrest se prescribe a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Hiper glucemia y diabetes mellitus

Se ha notificado ocasionalmente hiper glucemia o exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con asenapina. La valoración de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y niveles anormales de glucosa se complica por la posibilidad de un incremento de base del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar y un aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Se aconseja el seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Disfagia

Se han asociado dismotilidad esofágica y aspiración con el tratamiento antipsicótico. Se notificaron esporádicamente casos de disfagia en pacientes tratados con Sycrest.

Regulación de la temperatura corporal

Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos un trastorno de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. A partir de los ensayos clínicos, se concluye que asenapina no parece asociarse a una alteración clínicamente relevante de la regulación de la temperatura corporal. Cuando se prescriba Sycrest, se aconseja la asistencia adecuada en aquellos pacientes que se encuentren en situaciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal, es decir, hacer ejercicio enérgicamente, exposición a calor extremo, que reciban a la vez medicamentos con actividad anticolinérgica o que sean susceptibles de sufrir deshidratación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave

La exposición a asenapina aumenta 7 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh). Por lo tanto, Sycrest no está recomendado en tales pacientes.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

Los psiquiatras deben valorar los riesgos frente a los beneficios cuando prescriben Sycrest a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que en ambos grupos se puede incrementar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como presentar una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Caídas

Asenapina puede causar reacciones adversas como somnolencia, hipotensión ortostática, mareo y síntomas extrapiramidales, que pueden conllevar a caídas y, por consiguiente, fracturas u otras lesiones traumáticas. Se debe evaluar a los pacientes con riesgo de caída antes de prescribir asenapina.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) asociadas al uso de asenapina notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos fueron somnolencia y ansiedad. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves. Otras RAMs graves se explican con más detalle en la sección 4.4 de la ficha técnica.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las incidencias de RAMs asociadas al tratamiento con asenapina se tabulan a continuación. La tabla se basa en reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y/o uso poscomercialización.

Todas las RAMs se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia; muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Neutropenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Peso aumentado Apetito aumentado			
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Distonía Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedación Mareo Disgeusia	Síncope Crisis Trastorno extrapiramidal Disartria Síndrome de la pierna inquieta	Síndrome neuroléptico maligno	
Trastornos oculares				Trastornos de la acomodación	
Trastornos cardíacos			Bradicardia sinusal Bloqueo de rama Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Taquicardia sinusal		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Hipoestesia oral Náuseas Hipersecreción salival	Lengua hinchada Disfagia Glosodinia Parestesia oral		
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
			Lesiones de la mucosa oral		

			(ulceraciones, vesiculación e inflamación)		
Trastornos hepato biliares		Alanina aminotransferasa elevada			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Caídas*
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular		Rabdomiolisis	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia neonatal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual Amenorrea	Ginecomastia Galactorrea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga			

*Ver a continuación la subsección "Caídas"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síntomas extrapiramidales (SEP)

En ensayos clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con asenapina fue mayor que con placebo (15,4 % frente a 11,0 %).

A partir de los ensayos de esquizofrenia a corto plazo (6 semanas) parece haber una relación dosis-respuesta para la acatisia en pacientes tratados con asenapina, y para el parkinsonismo hubo una tendencia al aumento con dosis altas.

Según un estudio farmacocinético reducido, los pacientes pediátricos parecían ser más sensibles a la distonía con la administración inicial de asenapina cuando no se siguió una pauta de aumento gradual de la dosis (ver sección 5.2). La incidencia de distonía en ensayos clínicos pediátricos, utilizando un aumento gradual de la dosis, fue similar a la observada en ensayos con adultos.

Aumento de peso

En los ensayos combinados a corto y largo plazo de esquizofrenia y trastorno bipolar en adultos, el cambio promedio en el peso corporal fue de 0,8 kg. En los ensayos a corto plazo de esquizofrenia, la proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo fue del 5,3 % para asenapina comparado con el 2,3 % para placebo (aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio al final del estudio). En los ensayos a corto plazo, a dosis flexibles de manía bipolar, la proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo fue del 6,5 % para asenapina comparado con el 0,6 % para placebo (aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio al final del estudio).

En un ensayo de seguridad y eficacia de 3 semanas, a dosis fijas, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con trastorno bipolar I, el cambio promedio en el peso desde el inicio al final del estudio para placebo y asenapina 2,5 mg, 5 mg, y 10 mg, dos veces al día, fue de 0,48, 1,72, 1,62, y 1,44 kg, respectivamente. La proporción de sujetos con un aumento de peso clínicamente significativo (aumento de peso $\geq 7\%$ desde el inicio al día 21) fue del 14,1 % para asenapina 2,5 mg dos veces al día, del 8,9 % para asenapina 5 mg dos veces al día, y del 9,2 % para asenapina 10 mg dos veces al día, en comparación al 1,1 % para el placebo. En el ensayo de ampliación a largo plazo (50 semanas), un total del 34,8 % de los sujetos experimentó aumento de peso clínicamente significativo (es decir, aumento en el peso corporal $\geq 7\%$ al final del estudio). La media global (SD) de aumento de peso al final del estudio fue de 3,5 (5,76) kg.

Hipotensión ortostática

La incidencia de hipotensión ortostática en pacientes de edad avanzada fue del 4,1 % comparado con un 0,3 % en la población combinada de los ensayos fase 2-3.

Caídas

Las caídas se pueden producir como resultado de una o más reacciones adversas, como las siguientes: somnolencia, hipotensión ortostática, mareo y síntomas extrapiramidales.

Encimas hepáticas

Se han visto frecuentemente aumentos transitorios y asintomáticos de transaminasas hepáticas, alanino transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST), especialmente al comienzo del tratamiento.

Otros efectos

Se han notificado eventos cerebrovasculares en pacientes tratados con asenapina, pero no hay evidencia de incidencia por encima de lo esperado en adultos entre 18 y 65 años.

Asenapina tiene propiedades anestésicas. Tras la administración pueden producirse hipoestesia oral y parestesia oral, y normalmente se resuelven en 1 hora.

Tras la comercialización se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con asenapina, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, lengua hinchada e hinchazón de garganta (edema faríngeo).

Población pediátrica

La asenapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años.

Las experiencias adversas clínicamente relevantes identificadas en los ensayos de esquizofrenia y bipolares en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en los ensayos de esquizofrenia y bipolares en adultos.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$ y al menos el doble de la tasa con placebo) notificadas en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I fueron somnolencia, sedación, mareo, disgeusia, hipoestesia oral, parestesia oral, náuseas, aumento del apetito, fatiga y aumento de peso (ver más arriba *Aumento de peso*).

Las reacciones adversas más frecuentes (una proporción de pacientes $\geq 5\%$ y al menos el doble que con el placebo) notificadas en pacientes pediátricos con esquizofrenia fueron somnolencia, sedación, acatisia, mareo e hipoestesia oral. Hubo una mayor incidencia estadísticamente significativa de pacientes con aumento de peso $\geq 7\%$ (desde el inicio hasta el final del estudio) en comparación con placebo (3,1 %) en el caso de Sycrest 2,5 mg dos veces al día (9,5 %) y Sycrest 5 mg dos veces al día (13,1 %).

Para información adicional, consulte la Ficha Técnica