

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sycrest 5 mg сублингвални таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа 5 mg азенапин (asenapine) като малеат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Кръгли, бели до почти бели, сублингвални таблетки с вдлъбнато релефно означение „5“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sycrest е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза на Sycrest като монотерапия е 5 mg два пъти дневно. Една доза трябва да се приема сутрин и една – вечер. Въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимост дозата може да се увеличи до 10 mg два пъти дневно. Вижте точка 5.1. При комбинирано лечение препоръчителната начална доза е 5 mg два пъти дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта при всеки отделен пациент, дозата може да се повиши до 10 mg два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст Sycrest трябва да се използва с повишено внимание. Данните за ефикасност при пациенти на и над 65-годишна възраст са ограничени. Наличните фармакокинетични данни са описани в точка 5.2.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма опит с азенапин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които имат креатининов клирънс по-нисък от 15 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. При някои пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) не бива да се изключва вероятността за повишени плазмени нива на азенапин и е препоръчително да се подхожда с повишено внимание. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) е наблюдавано 7-кратно повишаване на експозицията на азенапин. Ето защо приложението на Sycrest при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация

Проведени са фармакокинетично проучване и краткосрочно проучване за ефикасност и безопасност в педиатрична популация (възраст 10-17 години) с манийни или смесени епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I. Дългосрочната безопасност при тази популация е изследвана в 50-седмично отворено, неконтролирано, разширено проучване. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Таблетката не трябва да се вади от блистера, преди пациентът да е готов да я приеме. Таблетката трябва да се докосва само със сухи ръце. Таблетката не трябва да се избутва през опаковката. Опаковката не трябва да се реже или разкъсва. Цветната лента трябва да се отлепи и таблетката да се извади внимателно. Таблетката не трябва да се чупи.

За да се осигури оптимална абсорбция, сублингвалната таблетка Sycrest трябва да се постави под езика и да се изчака да се разтвори напълно. В рамките на няколко секунди слюнката разтваря таблетката напълно. Сублингвалните таблетки Sycrest не трябва да се дъвчат или поглъщат. Да се избягва прием на храна и течности 10 минути след приложение.

Когато се приема в комбинация с други лекарствени продукти, Sycrest се приема последен.

Лечението със Sycrest не се препоръчва при пациенти, които не могат да спазят този начин на приложение, тъй като бионаличността на азенапин при поглъщане е ниска (< 2 % с таблетката за перорално приложение).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

При пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, които са лекувани с антипсихотични вещества, има повишен риск от смърт.

Sycrest не е одобрен за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция и не се препоръчва употребата му при тази определена група пациенти.

Невролептичен малигнен синдром

При приложение на антипсихотици, включително и азенапин, има съобщения за развитие на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, нарушено ниво на съзнанието и повишена серумна креатинфосфокиназа. Допълнителните клинични признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност.

Ако при пациент се развият признаци и симптоми, характерни за НМС, приемът на Sycrest трябва да бъде преустановен.

Припадъци

В клинични изпитвания са докладвани случаи на припадъци при лечение с азенапин. Следователно Sycrest трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за конвулсивни разстройства или които имат състояния, свързани с припадъци.

Суицидно поведение

Вероятността за суициден опит е присъща за психотичните заболявания и биполарното разстройство и затова, по време на лечението, високорисковите пациенти трябва да са под внимателно наблюдение.

Ортостатична хипотония

Азенапин може да причини ортостатична хипотония и синкоп, особено в началото на лечението, което вероятно отразява неговата α_1 -адренергична активност. По-специално пациентите в старческа възраст са с риск за развитие на ортостатична хипотония (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания са докладвани единични случаи на синкоп при лечение със Sycrest. При пациенти в старческа възраст и пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдови заболявания или състояния, предразполагащи към развитие на хипотония (напр. дехидратация и хиповолемия), Sycrest трябва да се използва с повишено внимание.

Тардивна дискинезия

Лекарствените продукти с допаминергичен рецепторен антагонизъм са свързани с проява на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. В клинични изпитвания са докладвани единични случаи на развитие на тардивна дискинезия при лечение с азенапин. Появата на екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за тардивна дискинезия. Ако при пациент на лечение със Sycrest се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обсъди преустановяване на приема.

Хиперпролактинемия

При някои пациенти, лекувани със Sycrest, е наблюдавано повишаване нивата на пролактина. Докладваните при клинични изпитвания нежелани реакции, свързани с абнормни стойности на пролактина, са малко.

QT интервал

Приемът на азенапин не е свързан с клинично значимо удължаване на QT интервала. При предписване на Sycrest на пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилен анамнез за удължен QT интервал, както и при едновременната му употреба с други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Хипергликемия и захарен диабет

Докладвани са единични случаи на хипергликемия или екзацербация на вече съществуващ диабет при лечение с азенапин. Оценката на връзката между приема на атипични антипсихотици и развитието на нарушения на глюкозния метаболизъм е усложнена от възможния повишен риск от развитие на захарен диабет при пациенти с шизофрения или биполарно разстройство, и повишаващата се честота на развитие на захарен диабет в общата популация. При пациенти с диабет и такива с рискови фактори за развитие на захарен диабет се препоръчва съответно клинично наблюдение.

Дисфагия

Лечението с антипсихотици е свързано с езофагеална дисфагия и аспирация. Съществуват съобщения за единични случаи на дисфагия при пациенти, лекувани със Sycrest.

Регулация на телесната температура

Промяната в способността на тялото да понижава телесната температура се свързва с приема на антипсихотични лекарствени продукти. От клиничните изпитвания може да се направи изводът, че приемът на азенапин не се свързва с клинично значимо нарушение на регулацията на телесната температура. Препоръчва се подходяща грижа, когато се предписва Sycrest на пациенти, при които могат да се появят състояния, допринасящи за повишаване на телесната температура, напр. активни упражнения, излагане на екстремна горещина, едновременен прием на лекарствени продукти с антихолинергична активност или дехидратация.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) експозицията на азенапин е повишена 7-кратно. Ето защо употребата на Sycrest при такива пациенти не се препоръчва.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

При предписване на Sycrest на пациенти с болест на Parkinson или деменция с телца на Lewy (DLB), лекуващият лекар трябва да оцени възможните рискове и ползи, тъй като и двете групи могат да са с повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и да имат повишена чувствителност към антипсихотици. Проявата на тази повишена чувствителност може да включва объркване, сопор, неустойчивост на тялото с чести падания, в допълнение към екстрапирамидните симптоми.

Падания

Азенапин може да предизвика нежелани реакции като сънливост, ортостатична хипотония, замаяване и екстрапирамидни симптоми, които могат да доведат до падания и, в резултат на това, до фрактури или други наранявания. Пациентите с риск от падане трябва да бъдат оценени преди да им бъде предписан азенапин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се имат предвид основните ефекти на азенапин върху централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.8), трябва да се подходи с повишено внимание при прием в комбинация с други лекарства с централно действие. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват приема на алкохол по време на лечението със Sycrest.

Потенциални ефекти на други лекарствени продукти върху Sycrest

Азенапин се метаболизира предимно чрез директно глюкурониране от UGT1A4 и окисление от изоензимите на цитохром P450 (предимно CYP1A2). Проучени са потенциалните ефекти върху фармакокинетиката на азенапин на инхибитори и индуктори на някои от тези ензимни пътища, по-точно на флувоксамин (инхибитор на CYP1A2), пароксетин (инхибитор на CYP2D6), имипрамин (инхибитор на CYP1A2/2C19/3A4), симетидин (инхибитор на CYP3A4/2D6/1A2), карбамазепин (индуктор на CYP3A4/1A2) и валпроат (инхибитор на UGT). С изключение на флувоксамин, нито един от тези лекарствени продукти не предизвиква развитие на клинично значими промени във фармакокинетиката на азенапин.

Едновременният прием на еднократна доза азенапин 5 mg и флувоксамин 25 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на азенапин с 29 %. Очаква се пълната терапевтична доза на флувоксамин да доведе до още по-голямо повишаване на плазмената концентрация на азенапин. Ето защо при прием на азенапин заедно с флувоксамин трябва да се подхожда с повишено внимание.

Потенциални ефекти на Sycrest върху други лекарствени продукти

Поради своя α_1 -адренергичен антагонизъм с потенциал за индуциране на ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), Sycrest може да усилва ефектите на определени антихипертензивни лекарства.

Азенапин може да неутрализира ефекта на леводопа и допаминовите агонисти. Ако комбинирането им се счете за необходимо, трябва да бъде предписана най-ниската ефективна доза от всяко лечение.

In vitro проучвания показват, че азенапин инхибира слабо CYP2D6. Клинични проучвания на лекарствени взаимодействия, изследващи инхибирането на CYP2D6 от азенапин, показват следните резултати:

- След едновременния прием на декстрометорфан и азенапин от здрави доброволци е измерено съотношението дексторфан/декстрометорфан (DX/DM) като показател за

активността на CYP2D6. Лечението с 5 mg азенапин два пъти дневно води до понижаване на съотношението DX/DM до 0,43, което е показателно за инхибиране на CYP2D6. В същото проучване лечението с пароксетин 20 mg дневно води до фракционирано понижаване на съотношението DX/DM до 0,032.

- В отделно проучване едновременният прием на еднократна доза имипрамин 75 mg и еднократна доза азенапин 5 mg не повлиява плазмената концентрация на метаболита дезипрамин (субстрат на CYP2D6).
- Приемът на еднократна доза пароксетин 20 mg (субстрат и инхибитор на CYP2D6) при лечение с азенапин 5 mg два пъти дневно при 15 здрави индивиди от мъжки пол води до почти двукратно повишаване на експозицията на пароксетин.

In vivo азенапин се явява предимно като слаб инхибитор на CYP2D6. Въпреки това е възможно азенапин да усилва инхибиращия ефект на пароксетин върху неговия собствен метаболизъм. Ето защо Sycrest трябва да се приема с повишено внимание с лекарствени продукти, които са едновременно субстрати и инхибитори на CYP2D6.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на Sycrest при бременни жени. Проучванията на азенапин при животни не показват тератогенен ефект. При проучвания върху животни са установени данни за майчина и ембрионална токсичност (вж. точка 5.3).

При новородени, изложени на антипсихотици (включително Sycrest) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или абстинентни симптоми след раждането, които могат да вариат по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства при новородени. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно проследявани.

Sycrest не трябва да се приема по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с азенапин и потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Азенапин се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация. Не е известно дали азенапин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Sycrest.

Фертилитет

В неклиничните проучвания не са наблюдавани нарушения на фертилитета (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Азенапин може да предизвика сомнолентност и седация. Следователно пациентите трябва да бъдат предупредени да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини, докато не са напълно сигурни, че лечението със Sycrest не им се отразява негативно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания, свързани с приложението на азенапин, са сомнолентност и тревожност. Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност. Други сериозни НЛР са разгледани подробно в точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на НЛР, свързани с приема на азенапин, са представени в дадената по-долу таблица. Таблицата е базирана на нежелани реакции, докладвани при клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Неутропения	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции		
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишено тегло Повишен апетит	Хипергликемия		
Психични нарушения	Тревожност				
Нарушения на нервната система	Сомнолентност	Дистония Акатизия Дискинезия Паркинсонизъм Седация Замаяност Дисгеузия	Синкоп Припадъци Екстрапирамидно нарушение Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром	
Нарушения на очите				Нарушена acomodация	
Сърдечни нарушения			Синусова брадикардия Бедрен блок Удължен QT интервал в електрокардиограма Синусова тахикардия		
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония Хипотония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Белодробна емболия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Стомашно-чревни и нарушения		Орална хипоестезия Гадене Хиперсекреция на слюнка	Подут език Дисфагия Глосодиния Орална парестезия Орални лезии на лигавицата (язви, мехури и възпаление)		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции					Падания*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност		Рабдомиолиза	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Абстинентен синдром при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Сексуална дисфункция Аменорея	Гинекомастия Галакторея	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора			

* Вижте подточка “Падания” по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В клинични изпитвания при пациенти, лекувани с азенапин, честотата на проява на екстрапирамидни симптоми е по-висока от тази при плацебо (15,4 % спрямо 11,0 %).

От краткосрочните (6 седмици) изпитвания за лечение на шизофрения са налице данни, че развитието на акатизия при пациенти, лекувани с азенапин, е доза-зависимо, а по отношение на развитието на паркинсонизъм се установява тенденция за повишаване на честотата при по-високи дози.

Въз основа на малко фармакокинетично проучване педиатричните пациенти са показали по-голяма склонност към развитие на дистония при първоначално прилагане на азенапин, когато не е приложена схема с постепенно повишаване на дозата (вж. точка 5.2). Честотата на дистония при постепенно повишаване на дозата, наблюдавана в педиатрични клинични изпитвания, е сходна с тази, наблюдавана в изпитвания при възрастни.

Повишаване на телесното тегло

В комбинираните краткосрочни и дългосрочни изпитвания при шизофрения и биполарно манийно разстройство при възрастни, средните стойности на промяна в телесното тегло при прием на азенапин е 0,8 kg. В краткосрочните изпитвания при шизофрения, процентът на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло (≥ 7 % повишаване на теглото от изходното ниво в сравнение с крайната точка) е 5,3 % за азенапин в сравнение с 2,3 % за плацебо. Процентът на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло (≥ 7 % повишаване на теглото от изходното ниво в сравнение с крайната точка) в краткосрочните изпитвания с променлива доза при биполарно манийно разстройство е 6,5 % за азенапин в сравнение с 0,6 % за плацебо.

В 3-седмично, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за безопасност и ефикасност с фиксирана доза при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с биполарно разстройство тип I, средните стойности на промяна в телесното тегло, от изходното ниво до крайната точка, при плацебо и азенапин 2,5 mg, 5 mg и 10 mg два пъти дневно, са съответно 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg и 1,44 kg. Съотношението на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло (≥ 7 % повишаване от изходното ниво в сравнение с Ден 21) е 14,1 % за азенапин 2,5 mg два пъти дневно, 8,9 % за азенапин 5 mg два пъти дневно и 9,2 % за азенапин 10 mg два пъти дневно, в сравнение с 1,1 % за плацебо. В дългосрочно разширено изпитване (50 седмици), при общо 34,8 % от участниците се наблюдава клинично значимо повишаване на телесното тегло (т.е. ≥ 7 % повишаване в крайната точка). Общото средно (SD) повишаване на телесното тегло в крайната точка на проучването е 3,5 (5,76) kg.

Ортостатична хипотония

Честотата на поява на ортостатична хипотония при пациенти в старческа възраст е 4,1 % в сравнение с 0,3 % от популацията в комбинирано изпитване фаза 2/фаза 3.

Падания

Падания могат да настъпят в резултат на една или повече нежелани събития, като например следните: сънливост, ортостатична хипотония, замаяване, екстрапирамидни симптоми.

Чернодробни ензими

Често, особено в началото на лечението, са наблюдавани преходни, асимптоматични повишения на чернодробните трансаминази, аланин трансферазата (ALT) и аспартат трансферазата (AST).

Други находки

При пациенти лекувани с азенапин са докладвани мозъчносъдови нарушения, но няма доказателство за повишена честота над очакваната при възрастни между 18 и 65-годишна възраст.

Азенапин има анестезиращи свойства. Веднага след прием могат да се появят орална хипоестезия и орална парестезия, които обикновено отшумяват в рамките на 1 час.

Има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с азенапин, включително анафилактични/анафилактоидни реакции, ангиоедем, подуване на езика и гърлото (фарингеален оток).

Педиатрична популация

Азенапин не е показан за лечение на деца и юноши под 18 години (вж. точка 4.2).

Клинично значимите нежелани събития, наблюдавани в педиатричните изпитвания при биполярни разстройства и шизофрения, са сходни с тези, наблюдавани в клинични изпитвания при биполярни разстройства и шизофрения при възрастни.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 5\%$ и с поне два пъти по-висока честота от плацебо) при педиатрични пациенти с биполярно разстройство тип I са сомнолентност, седация, замаяност, дисгеузия, орална хипоестезия, орална парестезия, гадене, повишен апетит, умора и повишено телесно тегло (вижте *Повишаване на телесното тегло* по-горе).

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$ и с поне два пъти по-висока честота от плацебо) при педиатрични пациенти с шизофрения са сомнолентност, седация, акатизия, замаяност и орална хипоестезия. Наблюдавана е статистически значимо по-висока честота на пациенти с повишено телесно тегло $\geq 7\%$ (от изходното ниво до крайната точка) при прием на Sycrest 2,5 mg два пъти дневно (9,5 %) и на Sycrest 5 mg два пъти дневно (13,1 %), в сравнение с плацебо (3,1 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

В програма с прием на азенапин са съобщени няколко случая на предозиране. Докладваните приблизителни дози са между 15 и 400 mg. В повечето случаи не е ясно дали азенапин е приет сублингвално. Нежеланите реакции, свързани с лечението, включват тревожност и обърканост, акатизия, орофациална дистония, седация и асимптоматични находки в ЕКГ (брадикардия, надкамерни комплекси, вътрекамерно забавено провеждане).

Няма специална информация за лечението на предозиране със Sycrest. Sycrest няма специфичен антидот. Трябва да се има предвид възможността за прием на няколко лекарствени продукта. Необходимо е сърдечно-съдово мониториране с цел откриване на възможни аритмии, а лечението на предозирането трябва да се концентрира върху поддържащо лечение с осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, и овладяване на симптомите. При хипотония и циркулаторен колапс трябва да се вземат съответни мерки като вливания на течности и/или приложение на симпатикомиметици (не трябва да се използват епинефрин и допамин, тъй като в условията на индуцирана от Sycrest алфа-блокада, бета-миметиците могат да влошат хипотонията). В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се започне приложение на антихолинергични лекарствени продукти. Стриктният медицински контрол и наблюдение трябва да продължат до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици, АТС код: N05AH05

Механизъм на действие

Механизмът на действие на азенапин не е напълно изяснен. Въпреки това, въз основа на неговата рецепторна фармакология, се смята, че ефектът на азенапин се осъществява чрез комбинация от антагонизъм спрямо D2- и 5-HT_{2A}-рецепторите. Действието му по отношение на други рецептори, напр. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ и α_2 -адренергичните рецептори, може също да допринесе за клиничните ефекти на азенапин.

Фармакодинамични ефекти

Азенапин показва висок афинитет към серотониновите 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2c}, 5-HT₅, 5-HT₆ и 5-HT₇ рецептори, допаминовите D₂, D₃, D₄ и D₁ рецептори, α ₁ и α ₂-адренергичните рецептори, хистаминовите H₁ рецептори, и умерен афинитет към H₂ рецепторите. При *in vitro* тестове азенапин действа като антагонист на тези рецептори. Азенапин има незначителен ефект върху мускариновите холинергични рецептори.

Клинична ефикасност

Клинична ефикасност при биполарно разстройство тип I

Ефикасността на азенапин при лечение на манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство тип I, със или без психотични прояви, съгласно DSM IV, е оценена в две 3-седмични, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо- и активно контролирани (с оланзапин) изпитвания с променлива доза, на монотерапия със сходен дизайн, които включват съответно 488 и 489 пациенти. Всички пациенти отговарят на диагностичните критерии на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, 4-то издание (DSM-IV), за биполарно разстройство тип I, настоящ мание (DSM-IV 296,4x) или смесен епизод (DSM-IV 296,6x) и имат скор ≥ 20 по Скалата на Young за мания - Young Mania Rating Scale (Y-MRS), изчислен при скрининг и при изходни нива. В тези проучвания не са включени пациенти с бърза цикличност. Азенапин показва превъзходство в ефикасността спрямо плацебо по отношение на намаляване на манийните симптоми за период от 3 седмици. Точковите оценки [95 % CI] за промяната от изходните нива до крайните точки по YMRS, използвайки LOCF анализ за тези две проучвания, са както следва:

-11,5 [-13,0, -10,0] за азенапин спрямо -7,8 [-10,0, -5,6] за плацебо и

-10,8 [-12,3, -9,3] за азенапин спрямо -5,5 [-7,5, -3,5] за плацебо.

Статистически значима разлика между азенапин и плацебо е наблюдавана най-рано на 2-рия ден.

Пациентите от двете основни 3-седмични изпитвания са проучени допълнително в 9-седмично разширено изпитване. Демонстрирано е поддържане на постигнатия по време на епизода ефект след 12 седмици на рандомизирано лечение в това изпитване.

В едно двойносляпо, паралелногрупово, 3-седмично плацебо-контролирано изпитване с фиксирана доза, при участници с биполарно разстройство тип I, с остър мание или смесен епизод, включващо 367 пациенти, от които 126 са получавали плацебо, 122 са получавали азенапин 5 mg два пъти дневно, и 119 са получавали азенапин 10 mg два пъти дневно, първичната хипотеза за ефикасност е потвърдена. Двете дози азенапин (5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно) превъзхождат плацебо и показват статистически значимо подобрение в промяната от изходно ниво на общия скор по Y-MRS на Ден 21, в сравнение с плацебо. Въз основа на LOCF анализ, включващ всички лекувани пациенти, разликата в средната промяна на най-малките квадрати (LS) от изходно ниво до Ден 21 на общия скор по Y-MRS между азенапин 5 mg два пъти дневно и плацебо е -3,1 точки (95 % CI [-5,7, -0,5], *p* - стойност = 0,0183). Разликата в средната промяна на LS от изходното ниво до Ден 21 в общия скор по Y-MRS между азенапин 10 mg два пъти дневно и плацебо е -3,0 точки (95 % CI [-5,6, -0,4]; *p*-стойност = 0,0244). Статистически значима разлика между азенапин и плацебо се наблюдава най-рано на 2-рия ден. При това краткосрочно, контролирано изпитване с фиксирана доза, няма данни за допълнителна полза от 10 mg два пъти дневно в сравнение с 5 mg два пъти дневно.

В 12-седмично плацебо-контролирано изпитване, включващо 326 пациенти с манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство тип I, със или без психотични прояви, показали частична липса на отговор към монотерапия с литий или валпроат в продължение на 2 седмици при терапевтични серумни нива, добавянето на азенапин като допълнително лечение води до по-висока ефикасност по отношение на намаляването на манийните симптоми в сравнение с монотерапията с литий или валпроат на седмица 3 (точковите оценки [95 % CI] за промяната от изходните нива до крайните точки по YMRS, използвайки LOCF анализ, са -10,3 [-11,9, -8,8] за

азенапин спрямо -7,9 [-9,4, -6,4] за плацебо) и на седмица 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] за азенапин спрямо -9,3 [-11,8, -7,6] за плацебо).

Педиатрична популация

Азенапин не е показан за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на Sycrest са оценени при 403 педиатрични пациенти с биполарно разстройство тип I, участвали в едно 3-седмично, плацебо-контролирано, двойнослепо изпитване, от които 302 пациенти са получавали фиксирани дози Sycrest в диапазон от 2,5 mg до 10 mg два пъти дневно. Резултатите от проучването показват статистически значимо превъзходство и на трите дози Sycrest в подобряването на общия скор по скалата на Young за мания (Young Mania Rating Scale, YMRS), измерено чрез промяната от изходно ниво до Ден 21, в сравнение с плацебо. Дългосрочната ефикасност не може да бъде установена в 50-седмично неконтролирано, отворено, разширено изпитване. Клинично значимите нежелани реакции, установени в педиатричните изпитвания, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в изпитвания при възрастни. Въпреки това, неблагоприятните ефекти от лечението върху повишаване на теглото и върху плазмения липиден профил изглежда са по-сериозни от наблюдаваните ефекти при изпитванията при възрастни.

Ефикасността на Sycrest не е демонстрирана в 8-седмично, плацебо-контролирано, двойнослепо, рандомизирано изпитване с фиксирана доза от 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно при 306 юноши на възраст 12-17 години, с шизофрения.

Педиатричните проучвания със Sycrest са проведени със сублингвални таблетки с аромат. Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на биполарно разстройство тип I със Sycrest в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Азенапин се абсорбира бързо след сублингвално приложение, като пиковата плазмена концентрация се достига в рамките на 0,5 до 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на приетия сублингвално азенапин с доза 5 mg е 35 %. Абсолютната бионаличност на азенапин при поглъщане е ниска (< 2 % на таблетка за перорален прием). Приемът на вода няколко (2 или 5) минути след приема на азенапин води до понижаване (съответно с 19 % и 10 %) на експозицията на азенапин. Следователно приемът на храна и течности трябва да се избягва 10 минути след приема на азенапин (вж. точка 4.2).

Разпределение

Азенапин се разпределя бързо и има голям обем на разпределение (приблизително 20-25 l/kg), което означава широко извънсъдово разпределение. Азенапин се свързва във висок процент (95 %) с плазмените протеини, включително с албумина и с α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Азенапин се подлага на екстензивен метаболизъм. Основните метаболитни пътища, по които се трансформира азенапин, са директното глюкурониране (осъществявано от UGT1A4) и осъществяваните от системата на цитохром P450 окисление и деметилиране (главно от CYP1A2, с участие на 2D6 и 3A4). В *in vivo* проучване при хора с радиоактивно маркиран азенапин, основният метаболит в плазмата е азенапин N⁺-глюкуронид; останалите метаболити включват N-дезметилазенапин, N-дезметилазенапин N-карбамоил глюкуронид и непроменен азенапин в малки количества. Активността на Sycrest се дължи главно на изходното съединение.

Азенапин е слаб инхибитор на CYP2D6. Азенапин не индуцира CYP1A2 или CYP3A4 в култивирани човешки хепатоцити. Едновременният прием на азенапин с известни инхибитори,

индуктори или субстрати на тези метаболитни пътища е проучван в редица изпитвания за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Азенапин има висок клирънс, като клирънсът му след интравенозно приложение е 52 l/h. В проучване за баланс на масите основната част от радиоактивно маркираната доза се открива в урината (около 50 %) и изпражненията (около 40 %), като само малко количество (5-16 %) се екскретира в изпражненията в непроменен вид. След първоначалната по-бърза фаза на разпределение, терминалният полуживот на азенапин е приблизително 24 часа.

Линейност/нелинейност

Повишаването на дозата от 5 на 10 mg два пъти дневно (двукратно повишаване) води в малка степен до линейно (1,7 пъти) повишаване на експозицията и максималната концентрация. Пропорционално повишаване в малка степен на C_{max} и AUC с повишаването на дозата може да се дължи на ограничения в абсорбционния капацитет на устната лигавица след сублингвално приложение.

При двукратен дневен прием стационарно състояние се постига в рамките на 3 дни. Като цяло фармакокинетиката на азенапин в равновесно състояние е сходна с тази при еднократен прием.

Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на азенапин е сходна при пациенти с лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане и хора с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) се наблюдава 7-кратно повишаване на експозицията на азенапин (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на азенапин след еднократен прием на доза от 5 mg е сходна при пациенти с различно тежка степен на бъбречно увреждане и при хора с нормална бъбречна функция.

Няма опит с азенапин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и креатининов клирънс по-нисък от 15 ml/min.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (между 65 и 85-годишна възраст), експозицията на азенапин е с около 30 % по-висока от тази при по-млади възрастни.

Педиатрична популация (деца и юноши)

Във фармакокинетично проучване със сублингвални таблетки без аромат при юноши (от 12 до 17-годишна възраст включително) фармакокинетиката на азенапин с доза 5 mg два пъти дневно е сходна с наблюдаваната при възрастни. При юноши приемът на доза 10 mg два пъти дневно не води до повишаване на експозицията в сравнение с приема на доза 5 mg два пъти дневно.

Във второ фармакокинетично проучване със сублингвални таблетки с аромат, дозата 10 mg два пъти дневно при педиатрична популация (от 10 до 17-годишна възраст включително) води до приблизително пропорционално на дозата повишаване на експозицията на азенапин, в сравнение с 5 mg два пъти дневно.

Пол

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма данни за разлики във фармакокинетиката на азенапин, свързани с пола.

Раса

В популационен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими влияния на расовата принадлежност върху фармакокинетиката на азенапин.

Тютюнопушене

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че тютюнопушенето, което индуцира CYP1A2, не оказва влияние върху клирънса на азенапин. В специално проведено проучване тютюнопушенето по време на прием на еднократна доза азенапин 5 mg сублингвално не оказва влияние върху неговата фармакокинетиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност. Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета показват основно доза-ограничаващи фармакологични ефекти като седация. В допълнение са наблюдавани и пролактин медираните ефекти върху млечните жлези и нарушения на естралния цикъл. При кучета високите перорални дози водят до прояви на хепатотоксичност, каквито не са наблюдавани при продължително интравенозно приложение. Азенапин има известен афинитет към съдържащите меланин тъкани. При *in vitro* изследвания обаче не показва фототоксичност. В допълнение хистопатологичното изследване на очите на кучета, лекувани продължително време с азенапин, не показва данни за офталмотоксичност, което показва отсъствие на риск от фототоксичност. В батерия от тестове азенапин не показва генотоксичен потенциал. В проучвания за подкожен карциногенен потенциал при плъхове и мишки не е установено повишаване на честотата на развитие на тумори. При неклинични проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

При плъхове азенапин не оказва влияние върху фертилитета, а при плъхове и зайци не показва тератогенен потенциал. При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци азенапин показва ембриотоксичност. Азенапин е слабо токсичен за майката и причинява лека ретардация в развитието на скелета на плода. При перорално приложение във високи дози – 15 mg/kg два пъти дневно при бременни зайци по време на органогенезата, азенапин оказва негативен ефект върху телесното тегло. При тази доза телесното тегло на фетуса изостава. Не са наблюдавани признаци на ембриотоксичност при интравенозно приложение на азенапин при бременни зайци. След перорално или интравенозно приложение при плъхове по време на органогенезата или през целия гестационен период е наблюдавана ембриофетална токсичност (повишена честота на пост-имплантационни аборти, изоставане на фетуса на тегло, забавена осификация). В поколението на женски плъхове, на които е прилаган азенапин по време на гестационния период и лактацията, се наблюдава повишена неонатална смъртност. Данните от проучване с размяна на родителите показват, че предизвиканите от азенапин пери- и постнатални загуби се дължат по-скоро на нарушения при малките, отколкото на нарушения на кърмаческото поведение на майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин
Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиево отлепващо се фолио/алуминиеви блистери в картонени опаковки от 20, 60 или 100 сублингвални таблетки в опаковка.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 септември 2010 г.

Дата на последно подновяване: 05 май 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sycrest 10 mg сублингвални таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка сублингвална таблетка съдържа 10 mg азенапин (asenapine) като малеат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сублингвална таблетка

Кръгли, бели до почти бели, сублингвални таблетки с вдлъбнато релефно означение „10“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Sycrest е показан за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза на Sycrest като монотерапия е 5 mg два пъти дневно. Една доза трябва да се приема сутрин и една – вечер. Въз основа на индивидуалния клиничен отговор и поносимост дозата може да се увеличи до 10 mg два пъти дневно. Вижте точка 5.1. При комбинирано лечение препоръчителната начална доза е 5 mg два пъти дневно. В зависимост от клиничния отговор и поносимостта при всеки отделен пациент, дозата може да се повиши до 10 mg два пъти дневно.

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст Sycrest трябва да се използва с повишено внимание. Данните за ефикасност при пациенти на и над 65-годишна възраст са ограничени. Наличните фармакокинетични данни са описани в точка 5.2.

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Няма опит с азенапин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, които имат креатининов клирънс по-нисък от 15 ml/min.

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане не се налага корекция на дозата. При някои пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh B) не бива да се изключва вероятността за повишени плазмени нива на азенапин и е препоръчително да се подхожда с повишено внимание. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) е наблюдавано 7-кратно повишаване на експозицията на азенапин. Ето защо приложението на Sycrest при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане не се препоръчва.

Педиатрична популация

Проведени са фармакокинетично проучване и краткосрочно проучване за ефикасност и безопасност в педиатрична популация (възраст 10-17 години) с манийни или смесени епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I. Дългосрочната безопасност при тази популация е изследвана в 50-седмично отворено, неконтролирано, разширено проучване. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Начин на приложение

Таблетката не трябва да се вади от блистера, преди пациентът да е готов да я приеме. Таблетката трябва да се докосва само със сухи ръце. Таблетката не трябва да се избутва през опаковката. Опаковката не трябва да се реже или разкъсва. Цветната лента трябва да се отлепи и таблетката да се извади внимателно. Таблетката не трябва да се чупи.

За да се осигури оптимална абсорбция, сублингвалната таблетка Sycrest трябва да се постави под езика и да се изчака да се разтвори напълно. В рамките на няколко секунди слюнката разтваря таблетката напълно. Сублингвалните таблетки Sycrest не трябва да се дъвчат или поглъщат. Да се избягва прием на храна и течности 10 минути след приложение. Когато се приема в комбинация с други лекарствени средства, Sycrest се приема последен.

Лечението със Sycrest не се препоръчва при пациенти, които не могат да спазват този начин на приложение, тъй като бионаличността на азенапин при поглъщане е ниска (< 2 % с таблетката за перорално приложение).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция

При пациенти в старческа възраст с психоза, свързана с деменция, които са лекувани с антипсихотични вещества, има повишен риск от смърт.

Sycrest не е одобрен за лечение на пациенти с психоза, свързана с деменция и не се препоръчва употребата му при тази определена група пациенти.

Невролептичен малигнен синдром

При приложение на антипсихотици, включително и азенапин, има съобщения за развитие на невролептичен малигнен синдром (НМС), който се характеризира с хипертермия, мускулна ригидност, автономна нестабилност, нарушено ниво на съзнанието и повишена серумна креатинфосфокиназа. Допълнителните клинични признаци могат да включват миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност.

Ако при пациент се развият признаци и симптоми, характерни за НМС, приемът на Sycrest трябва да бъде преустановен.

Припадъци

В клинични изпитвания са докладвани случаи на припадъци при лечение с азенапин. Следователно Sycrest трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с минала анамнеза за конвулсивни разстройства или които имат състояния, свързани с припадъци.

Суицидно поведение

Вероятността за суициден опит е присъща за психотичните заболявания и биполарното разстройство и затова, по време на лечението, високорисковите пациенти трябва да са под внимателно наблюдение.

Ортостатична хипотония

Азенапин може да причини ортостатична хипотония и синкоп, особено в началото на лечението, което вероятно отразява неговата α_1 -адренергична активност. По-специално пациентите в старческа възраст са с риск за развитие на ортостатична хипотония (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания са докладвани единични случаи на синкоп при лечение със Sycrest. При пациенти в старческа възраст и пациенти с известни сърдечно-съдови заболявания (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда или исхемия, проводни нарушения), мозъчно-съдови заболявания или състояния, предразполагащи към развитие на хипотония (напр. дехидратация и хиповолемия), Sycrest трябва да се използва с повишено внимание.

Тардивна дискинезия

Лекарствените продукти с допаминергичен рецепторен антагонизъм са свързани с проява на тардивна дискинезия, характеризираща се с ритмични неволеви движения, предимно на езика и/или лицето. В клинични изпитвания са докладвани единични случаи на развитие на тардивна дискинезия при лечение с азенапин. Появата на екстрапирамидни симптоми е рисков фактор за тардивна дискинезия. Ако при пациент на лечение със Sycrest се появят признаци и симптоми на тардивна дискинезия, трябва да се обсъди преустановяване на приема.

Хиперпролактинемия

При някои пациенти, лекувани със Sycrest, е наблюдавано повишаване нивата на пролактина. Докладваните при клинични изпитвания нежелани реакции, свързани с абнормни стойности на пролактина, са малко.

QT интервал

Приемът на азенапин не е свързан с клинично значимо удължаване на QT интервала. При предписване на Sycrest на пациенти с известно сърдечно-съдово заболяване или фамилна анамнеза за удължен QT интервал, както и при едновременната му употреба с други лекарствени продукти, удължаващи QT интервала, трябва да се подхожда с повишено внимание.

Хипергликемия и захарен диабет

Докладвани са единични случаи на хипергликемия или екзацербация на вече съществуващ диабет при лечение с азенапин. Оценката на връзката между приема на атипични антипсихотици и развитието на нарушения на глюкозния метаболизъм е усложнена от възможния повишен риск от развитие на захарен диабет при пациенти с шизофрения или биполарно разстройство, и повишаващата се честота на развитие на захарен диабет в общата популация. При пациенти с диабет и такива с рискови фактори за развитие на захарен диабет се препоръчва съответно клинично наблюдение.

Дисфагия

Лечението с антипсихотици е свързано с езофагеална дисфагия и аспирация. Съществуват съобщения за единични случаи на дисфагия при пациенти, лекувани със Sycrest.

Регулация на телесната температура

Промяната в способността на тялото да понижава телесната температура се свързва с приема на антипсихотични лекарствени продукти. От клиничните изпитвания може да се направи изводът, че приемът на азенапин не се свързва с клинично значимо нарушение на регулацията на телесната температура. Препоръчва се подходяща грижа, когато се предписва Sycrest на пациенти, при които могат да се появят състояния, допринасящи за повишаване на телесната температура, напр. активни упражнения, излагане на екстремна горещина, едновременен прием на лекарствени продукти с антихолинергична активност или дехидратация.

Пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане

При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) експозицията на азенапин е повишена 7-кратно. Ето защо употребата на Sycrest при такива пациенти не се препоръчва.

Болест на Parkinson и деменция с телца на Lewy

При предписване на Sycrest на пациенти с болест на Parkinson или деменция с телца на Lewy (DLB), лекуващият лекар трябва да оцени възможните рискове и ползи, тъй като и двете групи могат да са с повишен риск от развитие на невролептичен малигнен синдром, както и да имат повишена чувствителност към антипсихотици. Проявата на тази повишена чувствителност може да включва объркване, сопор, неустойчивост на тялото с чести падания, в допълнение към екстрапирамидните симптоми.

Падания

Азенапин може да предизвика нежелани реакции като сънливост, ортостатична хипотония, замаяване и екстрапирамидни симптоми, които могат да доведат до падания и, в резултат на това, до фрактури или други наранявания. Пациентите с риск от падане трябва да бъдат оценени преди да им бъде предписан азенапин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Като се имат предвид основните ефекти на азенапин върху централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.8), трябва да се подходи с повишено внимание при прием в комбинация с други лекарства с централно действие. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват приема на алкохол по време на лечението със Sycrest.

Потенциални ефекти на други лекарствени продукти върху Sycrest

Азенапин се метаболизира предимно чрез директно глюкурониране от UGT1A4 и окисление от изоензимите на цитохром P450 (предимно CYP1A2). Проучени са потенциалните ефекти върху фармакокинетиката на азенапин на инхибитори и индуктори на някои от тези ензимни пътища, по-точно на флувоксамин (инхибитор на CYP1A2), пароксетин (инхибитор на CYP2D6), имипрамин (инхибитор на CYP1A2/2C19/3A4), симетидин (инхибитор на CYP3A4/2D6/1A2), карбамазепин (индуктор на CYP3A4/1A2) и валпроат (инхибитор на UGT). С изключение на флувоксамин, нито един от тези лекарствени продукти не предизвиква развитие на клинично значими промени във фармакокинетиката на азенапин.

Едновременният прием на еднократна доза азенапин 5 mg и флувоксамин 25 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на азенапин с 29 %. Очаква се пълната терапевтична доза на флувоксамин да доведе до още по-голямо повишаване на плазмената концентрация на азенапин. Ето защо при прием на азенапин заедно с флувоксамин трябва да се подхожда с повишено внимание.

Потенциални ефекти на Sycrest върху други лекарствени продукти

Поради своя α_1 -адренергичен антагонизъм с потенциал за индуциране на ортостатична хипотония (вж. точка 4.4), Sycrest може да усилва ефектите на определени антихипертензивни лекарства.

Азенапин може да неутрализира ефекта на леводопа и допаминовите агонисти. Ако комбинирането им се счете за необходимо, трябва да бъде предписана най-ниската ефективна доза от всяко лечение.

In vitro проучвания показват, че азенапин инхибира слабо CYP2D6. Клинични проучвания на лекарствени взаимодействия, изследващи инхибирането на CYP2D6 от азенапин, показват следните резултати:

- След едновременния прием на декстрометорфан и азенапин от здрави доброволци е измерено съотношението дексторфан/декстрометорфан (DX/DM) като показател за

активността на CYP2D6. Лечението с 5 mg азенапин два пъти дневно води до фракционирано понижаване на съотношението DX/DM до 0,43, което е показателно за инхибиране на CYP2D6. В същото проучване лечението с пароксетин 20 mg дневно води до понижаване на съотношението DX/DM до 0,032.

- В отделно проучване едновременният прием на еднократна доза имипрамин 75 mg и еднократна доза азенапин 5 mg не повлиява плазмената концентрация на метаболита дезипрамин (субстрат на CYP2D6).
- Приемът на еднократна доза пароксетин 20 mg (субстрат и инхибитор на CYP2D6) при лечение с азенапин 5 mg два пъти дневно при 15 здрави индивиди от мъжки пол води до почти двукратно повишаване на експозицията на пароксетин.

In vivo азенапин се явява предимно като слаб инхибитор на CYP2D6. Въпреки това е възможно азенапин да усилва инхибиращия ефект на пароксетин върху неговия собствен метаболизъм.

Ето защо Sycrest трябва да се приема с повишено внимание с лекарствени продукти, които са едновременно субстрати и инхибитори на CYP2D6.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на Sycrest при бременни жени. Проучванията на азенапин при животни не показват тератогенен ефект. При проучвания върху животни са установени данни за майчина и ембрионална токсичност (вж. точка 5.3).

При новородени, изложени на антипсихотици (включително Sycrest) през третия триместър на бременността, има риск от нежелани лекарствени реакции, включващи екстрапирамидни симптоми и/или абстинентни симптоми след раждането, които могат да варират по тежест и продължителност. Докладвани са случаи на възбуда, хипертония, хипотония, тремор, сомнолентност, респираторен дистрес или хранителни разстройства при новородени. Затова, новородените трябва да бъдат внимателно проследявани.

Sycrest не трябва да се приема по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с азенапин и потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Азенапин се екскретира в млякото при плъхове в период на лактация. Не е известно дали азенапин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение със Sycrest.

Фертилитет

В неклиничните проучвания не са наблюдавани нарушения на фертилитета (вж. точка 5.3)

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Азенапин може да предизвика сомнолентност и седация. Следователно пациентите трябва да бъдат предупредени да подхождат с повишено внимание при шофиране и работа с машини, докато не са напълно сигурни, че лечението със Sycrest не им се отразява негативно.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често докладваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) при клинични изпитвания, свързани с приложението на азенапин, са сомнолентност и тревожност. Съобщени са сериозни реакции на свръхчувствителност. Други сериозни НЛР са разгледани подробно в точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотите на НЛР, свързани с приема на азенапин, са представени в дадената по-долу таблица. Таблицата е базирана на нежелани реакции, докладвани при клинични изпитвания и/или постмаркетингова употреба.

Всички НЛР са изброени по системо-органен клас и честота; много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, НЛР са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система				Неутропения	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции		
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишено тегло Повишен апетит	Хипергликемия		
Психични нарушения	Тревожност				
Нарушения на нервната система	Сомнолентност	Дистония Акатизия Дискинезия Паркинсонизъм Седация Замаяност Дисгеузия	Синкоп Припадъци Екстрапирамидно нарушение Дизартрия Синдром на неспокойните крака	Невролептичен малигнен синдром	
Нарушения на очите				Нарушена акомодация	
Сърдечни нарушения			Синусова брадикардия Бедрен блок Удължен QT интервал в електрокардиограма Синусова тахикардия		
Съдови нарушения			Ортостатична хипотония Хипотония		
Респираторни, гръдни и				Белодробна емболия	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
медиастинални нарушения					
Стомашно-чревни и нарушения		Орална хипоестезия Гадене Хиперсекреция на слюнка	Подут език Дисфагия Глосодиния Орална парестезия Орални лезии на лигавицата (язви, мехури и възпаление)		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена аланин аминотрансфераза			
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции					Падания*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулна ригидност		Рабдомиолиза	
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период					Абстинентен синдром при новородени (вж. точка 4.6)
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Сексуална дисфункция Аменорея	Гинекомастия Галакторея	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора			

* Вижте подточка “Падания” по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

Екстрапирамидни симптоми (ЕПС)

В клинични изпитвания при пациенти, лекувани с азенапин, честотата на проява на екстрапирамидни симптоми е по-висока от тази при плацебо (15,4 % спрямо 11,0 %).

От краткосрочните (6 седмици) изпитвания за лечение на шизофрения са налице данни, че развитието на акатизия при пациенти, лекувани с азенапин е доза-зависимо, а по отношение на

развитието на паркинсонизъм се установява тенденция за повишаване на честотата при по-високи дози.

Въз основа на малко фармакокинетично проучване педиатричните пациенти са показали по-голяма склонност към развитие на дистония при първоначално прилагане на азенапин, когато не е приложена схема с постепенно повишаване на дозата (вж. точка 5.2). Честотата на дистония при постепенно повишаване на дозата, наблюдавана в педиатрични клинични изпитвания, е сходна с тази, наблюдавана в изпитвания при възрастни.

Повишаване на телесното тегло

В комбиниранияте краткосрочни и дългосрочни изпитвания при шизофрения и биполарно манично разстройство при възрастни, средните стойности на промяна в телесното тегло при прием на азенапин е 0,8 kg. В краткосрочните изпитвания при шизофрения, процентът на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло ($\geq 7\%$ повишаване от изходното ниво в сравнение с крайната точка) е 5,3 % за азенапин в сравнение с 2,3 % за плацебо. Процентът на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло ($\geq 7\%$ повишаване на изходното ниво в сравнение с крайната точка) в краткосрочните изпитвания с променлива доза при биполарно манично разстройство е 6,5 % за азенапин в сравнение с 0,6 % за плацебо.

В 3-седмично, плацебо контролирано, рандомизирано изпитване за безопасност и ефикасност с фиксирана доза при педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години с биполарно разстройство тип I, средните стойности на промяна в телесното тегло, от изходното ниво до крайната точка, при плацебо и азенапин 2,5 mg, 5 mg и 10 mg два пъти дневно, са съответно 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg и 1,44 kg. Съотношението на участниците с клинично значимо повишаване на телесното тегло ($\geq 7\%$ повишаване от изходното ниво в сравнение с Ден 21) е 14,1 % за азенапин 2,5 mg два пъти дневно, 8,9 % за азенапин 5 mg два пъти дневно и 9,2 % за азенапин 10 mg два пъти дневно, в сравнение с 1,1 % за плацебо. В дългосрочно разширено изпитване (50 седмици), при общо 34,8 % от участниците се наблюдава клинично значимо повишаване на телесното тегло (т.е. $\geq 7\%$ повишаване в крайната точка). Общото средно (SD) повишаване на телесното тегло в крайната точка на проучването е 3,5 (5,76) kg.

Ортостатична хипотония

Честотата на поява на ортостатична хипотония при пациенти в старческа възраст е 4,1 % в сравнение с 0,3 % от популация в комбинирано фаза 2/3 изпитване.

Падания

Падания могат да настъпят в резултат на една или повече нежелани събития, като например следните: сънливост, ортостатична хипотония, замаяване, екстрапирамидни симптоми.

Чернодробни ензими

Често, особено в началото на лечението, са наблюдавани преходни, асимптоматични повишения на чернодробните трансаминази, аланин трансферазата (ALT) и аспартат трансферазата (AST).

Други находки

При пациенти, лекувани с азенапин, са докладвани мозъчносъдови нарушения, но няма доказателство за повишена честота над очакваната при възрастни между 18 и 65-годишна възраст.

Азенапин има анестезиращи свойства. Веднага след прием могат да се появят орална хипоестезия и орална парестезия, които обикновено отшумяват в рамките на 1 час.

Има постмаркетингови съобщения за сериозни реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с азенапин, включително анафилактични/ анафилактоидни реакции, ангиоедем, подуване на езика и гърлото (фарингеален оток).

Педиатрична популация

Азенапин не е показан за лечение на деца и юноши под 18 години (вж. точка 4.2).

Клинично значимите нежелани събития, наблюдавани в педиатричните изпитвания при биполарни разстройства и шизофрения, са сходни с тези, наблюдавани в клинични изпитвания при биполарни разстройства и шизофрения при възрастни.

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции ($\geq 5\%$ и с поне два пъти по-висока честота от плацебо) при педиатрични пациенти с биполарно разстройство тип I са сомнолентност, седация, замаяност, дисгеузия, орална хипоестезия, орална парестезия, гадене, повишен апетит, умора и повишено телесно тегло (вижте *Повишаване на телесното тегло по-горе*).

Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 5\%$ и с поне два пъти по-висока честота от плацебо) при педиатрични пациенти с шизофрения са сомнолентност, седация, акатизия, замаяност и орална хипоестезия. Наблюдавана е статистически значимо по-висока честота на пациенти с повишено телесно тегло $\geq 7\%$ (от изходното ниво до крайната точка) при прием на Sycrest 2,5 mg два пъти дневно (9,5 %) и на Sycrest 5 mg два пъти дневно (13,1 %), в сравнение с плацебо (3,1 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В програма с прием на азенапин са съобщени няколко случая на предозиране. Докладваните приблизителни дози са между 15 и 400 mg. В повечето случаи не е ясно дали азенапин е приет сублингвално. Нежеланите реакции, свързани с лечението включват тревожност и обърканост, акатизия, орофациална дистония, седация и асимптоматични находки в ЕКГ (брадикардия, надкамерни комплекси, вълна на предвълна забавено провеждане).

Няма специална информация за лечението на предозиране със Sycrest. Sycrest няма специфичен антидот. Трябва да се има предвид възможността за прием на няколко лекарствени продукта. Необходимо е сърдечно-съдово мониториране с цел откриване на възможни аритмии, а лечението на предозирането трябва да се концентрира върху поддържащо лечение с осигуряване на адекватна оксигенация и вентилация, и овладяване на симптомите. При хипотония и циркулаторен колапс трябва да се вземат съответни мерки като вливания на течности и/или приложение на симпатикомиметици (не трябва да се използват епинефрин и допамин, тъй като в условията на индуцирана от Sycrest алфа-блокада, бета-миметиците могат да влошат хипотонията). В случай на тежка екстрапирамидна симптоматика трябва да се започне приложение на антихолинергични лекарствени продукти. Стриктният медицински контрол и наблюдение трябва да продължат до възстановяването на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психолептици, антипсихотици, АТС код: N05AH05

Механизъм на действие

Механизмът на действие на азенапин не е напълно изяснен. Въпреки това, въз основа на неговата рецепторна фармакология, се смята, че ефектът на азенапин се осъществява чрез

комбинация от антагонизъм спрямо D2- и 5-HT_{2A}-рецепторите. Действието му по отношение на други рецептори, напр. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ и α_2 -адренергичните рецептори, може също да допринесе за клиничните ефекти на азенапин.

Фармакодинамични ефекти

Азенапин показва висок афинитет към серотониновите 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ и 5-HT₇ рецептори, допаминовите D₂, D₃, D₄ и D₁ рецептори, α_1 и α_2 -адренергичните рецептори, хистаминовите H₁ рецептори, и умерен афинитет към H₂ рецепторите. При *in vitro* тестове азенапин действа като антагонист на тези рецептори. Азенапин има незначителен ефект върху мускариновите холинергични рецептори.

Клинична ефикасност

Клинична ефикасност при биполарно разстройство тип I

Ефикасността на азенапин при лечение на манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство тип I, със или без психотични прояви, съгласно DSM-IV, е оценена в две 3-седмични, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо- и активно контролирани (с оланзапин) изпитвания с променлива доза, на монотерапия със сходен дизайн, които включват съответно 488 и 489 пациенти. Всички пациенти отговарят на диагностичните критерии на Диагностичния и статистически наръчник на психичните разстройства, 4-то издание (DSM-IV) за биполарно разстройство тип I, настоящ маниен (DSM-IV 296,4x) или смесен епизод (DSM-IV 296,6x) и имат скор ≥ 20 по Скалата на Young за манията - Young Mania Rating Scale (Y-MRS), изчислен при скрининг и при изходни нива. В тези проучвания не са включени пациенти с бърза цикличност. Азенапин показва превъзходство в ефикасността спрямо плацебо по отношение на намаляване на манийните симптоми за период от 3 седмици. Точковите оценки [95 % CI] за промяната от изходните нива до крайните точки по YMRS, използвайки LOCF анализ за тези две проучвания, са както следва:

-11,5 [-13,0, -10,0] за азенапин спрямо -7,8 [-10,0, -5,6] за плацебо и

-10,8 [-12,3, -9,3] за азенапин спрямо -5,5 [-7,5, -3,5] за плацебо.

Статистически значима разлика между азенапин и плацебо е наблюдавана най-рано на 2-рия ден.

Пациентите от двете основни 3-седмични изпитвания са проучени допълнително в 9-седмично разширено изпитване. Демонстрирано е поддържане на постигнатия по време на епизода ефект след 12 седмици на рандомизирано лечение в това изпитване.

В едно двойносляпо, паралелногрупово, 3-седмично плацебо-контролирано изпитване с фиксирана доза при участници с биполарно разстройство тип I, с остър маниен или смесен епизод, включващо 367 пациенти, от които 126 са получавали плацебо, 122 са получавали азенапин 5 mg два пъти дневно, и 119 са получавали азенапин 10 mg два пъти дневно, първичната хипотеза за ефикасност е потвърдена. Двете дози азенапин (5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно) превъзхождат плацебо и показват статистически значимо подобрение в промяната от изходно ниво на общия скор по YMRS на Ден 21, в сравнение с плацебо. Въз основа на LOCF анализ, включващ всички лекувани пациенти, разликата в средната промяна на най-малките квадрати (LS) от изходно ниво до Ден 21 на общия скор по YMRS между азенапин 5 mg два пъти дневно и плацебо е -3,1 точки (95 % CI [-5,7, -0,5], *p* - стойност = 0,0183). Разликата в средната промяна на LS от изходното ниво до Ден 21 в общия скор по YMRS между азенапин 10 mg два пъти дневно и плацебо е -3,0 точки (95 % CI [-5,6, -0,4]; *p*-стойност = 0,0244). Статистически значима разлика между азенапин и плацебо се наблюдава най-рано на 2-рия ден. При това краткосрочно, контролирано изпитване с фиксирана доза, няма данни за допълнителна полза от 10 mg два пъти дневно в сравнение с 5 mg два пъти дневно.

В 12-седмично плацебо-контролирано изпитване, включващо 326 пациенти с манийни или смесени епизоди на биполарно разстройство тип I, със или без психотични прояви, показали частична липса на отговор към монотерапия с литий или валпроат в продължение на 2 седмици при терапевтични серумни нива, добавянето на азенапин като допълнително лечение води до по-висока ефикасност по отношение на намаляването на манийните симптоми в сравнение с

монотерапията с литий или валпроат на седмица 3 (точковите оценки [95 % CI] за промяната от изходните нива до крайните точки по YMRS, използвайки LOCF анализ, са -10,3 [-11,9, -8,8] за азенапин спрямо -7,9 [-9,4, -6,4] за плацебо) и на седмица 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] за азенапин спрямо -9,3 [-11,8, -7,6] за плацебо).

Педиатрична популация

Азенапин не е показан за лечение на деца и юноши на възраст под 18 години (вж. точка 4.2).

Безопасността и ефикасността на Sycrest са оценени при 403 педиатрични пациенти с биполарно разстройство тип I, участвали в едно 3-седмично, плацебо-контролирано, двойнослепо изпитване, от които 302 пациенти са получавали фиксирани дози Sycrest в диапазон от 2,5 mg до 10 mg два пъти дневно. Резултатите от проучването показват статистически значимо превъзходство и на трите дози Sycrest в подобряването на общия скор по скалата на Young за мания (Young Mania Rating Scale, YMRS), измерено чрез промяната от изходно ниво до Ден 21, в сравнение с плацебо. Дългосрочната ефикасност не може да бъде установена в 50-седмично неконтролирано, отворено, разширено изпитване. Клинично значимите нежелани реакции, установени в педиатричните изпитвания, като цяло са подобни на тези, наблюдавани в изпитвания при възрастни. Въпреки това, неблагоприятните ефекти от лечението върху повишаване на теглото и върху плазмения липиден профил изглежда са по-сериозни от наблюдаваните ефекти при изпитванията при възрастни.

Ефикасността на Sycrest не е демонстрирана в 8-седмично, плацебо контролирано, двойнослепо, рандомизирано изпитване с фиксирана доза от 2,5 mg и 5 mg два пъти дневно при 306 юноши на възраст 12-17 години, с шизофрения.

Педиатричните проучвания със Sycrest са проведени със сублингвални таблетки с аромат. Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията за лечение на биполарно разстройство тип I със Sycrest в една или повече подгрупи на педиатричната популация (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Азенапин се абсорбира бързо след сублингвално приложение, като пиковата плазмена концентрация се достига в рамките на 0,5 до 1,5 часа. Абсолютната бионаличност на приетия сублингвално азенапин с доза 5 mg е 35 %. Абсолютната бионаличност на азенапин при поглъщане е ниска (< 2 % на таблетка за перорален прием). Приемът на вода няколко (2 или 5) минути след приема на азенапин води до понижаване (съответно с 19 % и 10 %) на експозицията на азенапин. Следователно приемът на храна и течности трябва да се избягва 10 минути след приема на азенапин (вж. точка 4.2).

Разпределение

Азенапин се разпределя бързо и има голям обем на разпределение (приблизително 20-25 l/kg), което означава широко извънсъдово разпределение. Азенапин се свързва във висок процент (95 %) с плазмените протеини, включително с албумина и с α_1 -кисел гликопротеин.

Биотрансформация

Азенапин се подлага на екстензивен метаболизъм. Основните метаболитни пътища, по които се трансформира азенапин, са директното глюкурониране (осъществявано от UGT1A4) и осъществяваните от системата на цитохром P450 окисление и деметиране (главно от CYP1A2, с участие на 2D6 и 3A4). В *in vivo* проучване при хора с радиоактивно маркиран азенапин, основният метаболит в плазмата е азенапин N⁺-глюкуронид; останалите метаболити включват N-дезметилазенапин, N-дезметилазенапин N-карбамоил глюкуронид и непроменен азенапин в малки количества. Активността на Sycrest се дължи главно на изходното съединение.

Азенапин е слаб инхибитор на CYP2D6. Азенапин не индуцира CYP1A2 или CYP3A4 в култивирани човешки хепатоцити. Едновременният прием на азенапин с известни инхибитори, индуктори или субстрати на тези метаболитни пътища е проучван в редица изпитвания за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

Елиминиране

Азенапин има висок клирънс, като клирънсът му след интравенозно приложение е 52 l/h. В проучване за баланс на масите основната част от радиоактивно маркираната доза се открива в урината (около 50 %) и изпражненията (около 40 %), като само малко количество (5-16 %) се екскретира в изпражненията в непроменен вид. След първоначалната по-бърза фаза на разпределение, терминалният полуживот на азенапин е приблизително 24 часа.

Линейност/нелинейност

Повишаването на дозата от 5 на 10 mg два пъти дневно (двукратно повишаване) води в малка степен до линейно (1,7 пъти) повишаване на експозицията и максималната концентрация. Пропорционално повишаване в малка степен на C_{max} и AUC с повишаването на дозата може да се дължи на ограничения в абсорбционния капацитет на устната лигавица след сублингвално приложение.

При двукратен дневен прием стационарно състояние се постига в рамките на 3 дни. Като цяло фармакокинетиката на азенапин в равновесно състояние е сходна с тази при еднократен прием.

Фармакокинетика при специални популации

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на азенапин е сходна при пациенти с лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане и хора с нормална чернодробна функция. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) се наблюдава 7-кратно повишаване на експозицията на азенапин (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на азенапин след еднократен прием на доза от 5 mg е сходна при пациенти с различно тежка степен на бъбречно увреждане и при хора с нормална бъбречна функция. Няма опит с азенапин при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и креатининов клирънс по-нисък от 15 ml/min.

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст (между 65 и 85-годишна възраст), експозицията на азенапин е с около 30 % по-висока от тази при по-млади възрастни.

Педиатрична популация (деца и юноши)

Във фармакокинетично проучване със сублингвални таблетки без аромат при юноши (от 12 до 17-годишна възраст включително) фармакокинетиката на азенапин с доза 5 mg два пъти дневно е сходна с наблюдаваната при възрастни. При юноши приемът на доза 10 mg два пъти дневно не води до повишаване на експозицията в сравнение с приема на доза 5 mg два пъти дневно.

Във второ фармакокинетично проучване със сублингвални таблетки с аромат, дозата 10 mg два пъти дневно при педиатрична популация (от 10 до 17-годишна възраст включително) води до приблизително пропорционално на дозата повишаване на експозицията на азенапин, в сравнение с 5 mg два пъти дневно.

Пол

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че няма данни за разлики във фармакокинетиката на азенапин, свързани с пола.

Раса

В популяционен фармакокинетичен анализ не са установени клинично значими влияния на расовата принадлежност върху фармакокинетиката на азенапин.

Тютюнопушене

Популяционен фармакокинетичен анализ показва, че тютюнопушенето, което индуцира CYP1A2, не оказва влияние върху клирънса на азенапин. В специално проведено проучване, тютюнопушенето по време на прием на еднократна доза азенапин 5 mg сублингвално не оказва влияние върху неговата фармакокинетиката.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност. Проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и кучета показват основно доза-ограничаващи фармакологични ефекти като седация. В допълнение са наблюдавани и пролактин медираните ефекти върху млечните жлези и нарушения на естралния цикъл. При кучета високите перорални дози водят до прояви на хепатотоксичност, каквито не са наблюдавани при продължително интравенозно приложение. Азенапин има известен афинитет към съдържащите меланин тъкани. При *in vitro* изследвания обаче не показва фототоксичност. В допълнение хистопатологичното изследване на очите на кучета, лекувани продължително време с азенапин, не показва данни за офталмотоксичност, което показва отсъствие на риск от фототоксичност. В батерия от тестове азенапин не показва генотоксичен потенциал. В проучвания за подкожен карциногенен потенциал при плъхове и мишки не е установено повишаване на честотата на развитие на тумори. При неклинични проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

При плъхове азенапин не оказва влияние върху фертилитета, а при плъхове и зайци не показва тератогенен потенциал. При проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци азенапин показва ембриотоксичност. Азенапин е слабо токсичен за майката и причинява лека ретардация в развитието на скелета на плода. При перорално приложение във високи дози – 15 mg/kg два пъти дневно при бременни зайци по време на органогенезата, азенапин оказва негативен ефект върху телесното тегло. При тази доза телесното тегло на фетуса изостава. Не са наблюдавани признаци на ембриотоксичност при интравенозно приложение на азенапин при бременни зайци. След перорално или интравенозно приложение при плъхове по време на органогенезата или през целия гестационен период е наблюдавана ембриофетална токсичност (повишена честота на пост-имплантационни аборти, изоставане на фетуса на тегло, забавена осификация). В поколението на женски плъхове, на които е прилаган азенапин по време на гестационния период и лактацията, се наблюдава повишена неонатална смъртност. Данните от проучване с размяна на родителите показват, че предизвиканите от азенапин пери- и постнатални загуби се дължат по-скоро на нарушения при малките, отколкото на нарушения на кърмаческото поведение на майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Желатин
Манитол (E421)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.
Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиево отлепващо се фолио/алуминиеви блистери в картонени опаковки от 20, 60 или 100 сублингвални таблетки в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 септември 2010 г.

Дата на последно подновяване: 05 май 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (5 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sucrest 5 mg сублингвални таблетки
азенапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка сублингвална таблетка съдържа 5 mg аzenaпин (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 сублингвални таблетки
60 сублингвални таблетки
100 сублингвални таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Сублингвално приложение.
Блистер с отлепящо се фолио. Не чупете, дъвчете или поглъщайте таблетката.
Задръжте таблетката под езика си, докато се разтвори.
Не приемайте храна или течности 10 минути след прием на таблетката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/640/001 20 сублингвални таблетки
EU/1/10/640/002 60 сублингвални таблетки
EU/1/10/640/003 100 сублингвални таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sycrest 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (5 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sucrest 5 mg сублингвални таблетки
азенапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (10 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sycrest 10 mg сублингвални таблетки
азенапин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка сублингвална таблетка съдържа 10 mg азенапин (като малеат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

20 сублингвални таблетки
60 сублингвални таблетки
100 сублингвални таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Сублингвално приложение.
Блистер с отлепящо се фолио. Не чупете, дъвчете или поглъщайте таблетката.
Задръжте таблетката под езика си, докато се разтвори.
Не приемайте храна или течности 10 минути след прием на таблетката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/640/004 20 сублингвални таблетки
EU/1/10/640/005 60 сублингвални таблетки
EU/1/10/640/006 100 сублингвални таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Sycrest 10 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР (10 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sycrest 10 mg сублингвални таблетки
азенапин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Sycrest 5 mg сублингвални таблетки Sycrest 10 mg сублингвални таблетки азенапин (asenapine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Sycrest и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sycrest
3. Как да приемате Sycrest
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Sycrest
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Sycrest и за какво се използва

Sycrest съдържа активното вещество азенапин. Това лекарство принадлежи към група лекарства, наречени антипсихотици. Sycrest се използва за лечение на умерени до тежки манийни епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I при възрастни. Антипсихотичните лекарства повлияват медиаторите, които пренасят сигналите между нервните клетки (невротрансмитери). Заболяванията, които засягат мозъка, като например биполарно разстройство тип I, се развиват вследствие на нарушено равновесие на определени мозъчни медиатори – като допамин и серотонин, което от своя страна може да доведе до симптомите, които изпитвате. Не е известно как точно действа това лекарство, но се смята, че то възстановява равновесието на тези медиатори.

Манийните епизоди, свързани с биполарно разстройство тип I, се характеризират със симптоми като чувство на „приповдигнатост”, излишък от енергия, необходимост от много по-малко сън от обикновено, бърз говор с „препускаща” мисъл и понякога силна раздразнителност.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Sycrest

Не приемайте Sycrest

Ако сте алергични към азенапин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да приемете Sycrest.

Sycrest не е проучван при пациенти в старческа възраст с деменция. Все пак пациентите в старческа възраст с деменция, които се лекуват с други подобни лекарства, могат да са с повишен риск от развитие на инсулт или смърт. Sycrest не е одобрен за лечение на пациенти в старческа възраст с деменция и не се препоръчва употребата му при тази определена група пациенти.

Sycrest може да понижи кръвното налягане. В началото на лечението при някои пациенти може да се стигне до загуба на съзнание, особено при ставане от легнало или седнало положение. Това обикновено отминава от само себе си, но ако припадъците продължат, уведомете Вашия лекар. Може да се наложи корекция на дозата Ви.

Азенапин може да предизвика сънливост, внезапно понижаване на кръвното налягане при ставане, замайване и промени в способността Ви да се движите и да пазите равновесие, които могат да доведат до падания и, в резултат на това, до счупвания или други наранявания. Пациентите с риск от падане трябва да бъдат оценени преди да им бъде предписан аzenaпин.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако се появят

- неволни, ритмични движения на езика, устата и лицето. Може да се наложи прекратяване на приема на Sycrest.
- температура, тежка мускулна скованост, потене или понижено ниво на съзнанието (нарушение наречено „невролептичен малигнен синдром“). Може да се наложи незабавно лечение.

Консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт преди прием на Sycrest:

- ако някога сте били диагностицирани със състояние, чиито симптоми включват повишаване на телесната температура и мускулна скованост (известно още като невролептичен малигнен синдром)
- ако някога сте имали необичайни движения на езика или лицето (тардивна дискинезия). Трябва да знаете, че и двете изброени състояния могат да се причинят от този тип лекарство
- ако имате сърдечно заболяване или сте на лечение за сърдечно заболяване, което Ви предразполага към ниско кръвно налягане
- ако имате захарен диабет или сте предразположени към развитие на диабет
- ако имате болест на Паркинсон или деменция
- ако имате епилепсия (гърчове)
- ако имате затруднения при преглъщане (дисфагия)
- ако имате сериозни чернодробни проблеми. Ако е така, не трябва да приемате Sycrest
- ако имате затруднения при контрола на телесната температура
- ако сте имали мисли за самоубийство
- ако имате необичайно високи нива на пролактин в кръвта (хиперпролактинемия)

Уведомете Вашия лекар, ако имате някое от тези състояния, защото той или тя може да реши да коригира дозата Ви или да Ви наблюдава за известно време. Също така незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на приема на Sycrest някое от изброените състояния се развие или влоши.

Деца и юноши

Sycrest не се препоръчва за употреба при пациенти под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Sycrest

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да понижат или засилят ефекта на Sycrest.

Ако приемате други лекарства, Sycrest трябва да бъде приет последен.

Трябва да уведомите Вашия лекар, ако приемате антидепресанти (особено флувоксамин, пароксетин или флуоксетин), защото може да се наложи да се коригира дозата на Sycrest или на антидепресанта Ви.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате лекарства за лечение на болестта на Паркинсон (като например леводопа), тъй като това лекарство може да понижи техния ефект.

Тъй като Sycrest действа основно в мозъка, могат да се развият взаимодействия с други лекарства (или алкохол), които също действат в мозъка, вследствие на допълване на ефектите им върху мозъчната функция.

Тъй като Sycrest може да понижи кръвното налягане, трябва да се подходи с повишено внимание при прием заедно с други лекарства, които понижават кръвното налягане.

Sycrest с храна, напитки и алкохол

Не приемайте храна и течности в продължение на 10 минути, след приема на това лекарство. Избягвайте употребата на алкохол, когато приемате това лекарство.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Sycrest по време на бременност, освен ако Вашият лекар не Ви е казал. Ако приемате това лекарство и забременеете или планирате да забременеете, възможно най-бързо се посъветвайте с Вашия лекар дали може да продължите приема на Sycrest.

Следните симптоми могат да се появят при новородени, чиито майки са използвали Sycrest през последния триместър (последните три месеца от бременността): треперене, скованост на мускулите и/или слабост, сънливост, възбуда, проблеми с дишането и затруднения в храненето. Ако при Вашето бебе се прояви някой от тези симптоми, потърсете Вашия лекар.

Не кърмете, докато приемате Sycrest.

Шофиране и работа с машини

Sycrest може да предизвика сънливост или седация. Затова, преди да шофирате или да работите с машини, се уверете, че Вашата концентрация и внимание не са нарушени.

3. Как да приемате Sycrest

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

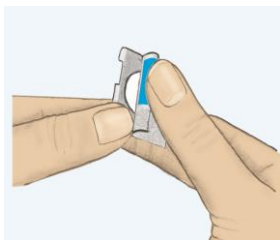
Препоръчителната доза е една сублингвална таблетка 5 mg или 10 mg два пъти дневно. Една доза трябва да се приема сутрин и една – вечер.

Инструкции за употреба

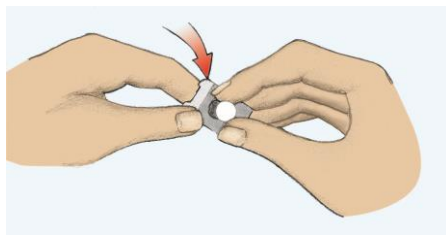
Sycrest е предназначен за сублингвално приложение.

Употребата на Sycrest не се препоръчва, ако не можете да приемате таблетката както е описано по-долу. Ако не можете да приемате това лекарство както е описано по-долу, лечението може да не е ефективно за Вас.

- Не вадете сублингвалната таблетка от блистера, докато не сте готови да я приемете.
- Ръцете Ви трябва да са сухи, когато докосвате таблетката.
- Не избутвайте таблетката през блистера. Не режете или не разкъсвайте блистера.
- Отлепете цветната лента (фигура 1).
- Внимателно извадете таблетката (фигура 2). Не я чупете.
- За да осигурите оптимално усвояване, поставете таблетката под езика си и изчакайте да се разтвори напълно (фигура 3). Слюнката разтваря таблетката за няколко секунди.
- Не поглъщайте и не дъвчете таблетката.
- Не приемайте храна и течности в продължение на 10 минути, след прием на таблетката.



фигура 1



фигура 2



фигура 3

Ако сте приели повече от необходимата доза Sycrest

Ако сте приели повече от необходимата доза Sycrest, незабавно се свържете с лекар. Вземете опаковката със себе си. В случай на предозиране може да се почувствате сънени или уморени, или да имате нарушени движения на тялото, проблеми при стоене в изправено положение и ходене, чувство на замаяване поради ниско кръвно налягане и да се чувствате разтревожени и объркани.

Ако сте пропуснали да приемете Sycrest

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали една доза, вземете следващата в обичайното време. Ако сте пропуснали 2 или повече дози, свържете се с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Sycrest

Ако спрете да приемате Sycrest, ефектът от лекарството ще се загуби. Не трябва да спирате да приемате това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже, тъй като Вашите симптоми могат да се появят отново.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Съобщени са сериозни нежелани реакции, свързани с употребата на това лекарство. Потърсете незабавно медицинска помощ, ако получите някой от следните симптоми:

- алергични реакции (те обикновено включват комбинация от реакции като затруднено дишане или преглъщане, подуване на лицето, устните, езика или гърлото, кожен обрив, сърбеж и ускорен пулс)
- внезапно повишаване на телесната температура с изпотяване, ускорен пулс, тежка мускулна скованост, объркване и колебания в кръвното налягане, които могат да доведат до кома
- гърчове, пристъпи или припадъци
- припадък
- падания, които могат да настъпят в резултат на една или повече нежелани събития, например: сънливост, внезапно понижаване на кръвното налягане при ставане, замаяване и промени в способността Ви да се движите и да пазите равновесие.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате:

- признаци за повишено ниво на кръвната захар, като прекомерна жажда, глад или уриниране, слабост или начало на влошаване на диабета
- необичайни движения на езика, устата, лицето или челюстта, които могат да засегнат ръцете и краката

Други нежелани реакции, съобщени след употребата на това лекарство, включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- тревожност
- сънливост

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- повишаване на телото
- повишен апетит
- бавни или продължителни мускулни контракции
- неспокойство
- неволеви мускулни контракции
- забавени движения, треперене
- отпуснатост
- виене на свят
- гадене
- промяна във вкуса
- чувство за изтръпване на езика или устата
- повишено слюноотделяне (лигавене)
- напрежение в мускулите
- умора
- повишаване на нивото на чернодробните протеини

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- нарушени движения на мускулите: съчетание от няколко симптоми известни като екстрапирамидни симптоми (ЕПС), което може да включва един или няколко от следните: неестествени движения на мускулите, езика или челюстта, бавни или продължителни мускулни контракции, мускулни спазми, треперене (разтрисане), неестествени движения на очите, неволни свивания на мускулите, забавени движения или неспокойство
- неприятни усещания в краката (нарича се още синдром на неспокойните крака)
- проблеми с речта
- необичайно бавен или ускорен сърдечен ритъм
- сърдечен блок
- изменения в електрокардиограмата (удължен QT интервал)
- понижено кръвно налягане при стоене в изправено положение
- понижено кръвно налягане
- изтръпване на езика или устата
- подуване или болезненост на езика
- затруднено преглъщане
- язви, болезненост, зачервяване, подуване и мехури в устата
- нарушена сексуална функция
- липса на редовна менструация

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- промени в нивата на белите кръвни клетки
- проблеми с очите при фокусиране
- кръвни съсиреци в кръвоносните съдове на белите дробове, които причиняват болка в гърдите и затруднено дишане
- заболяване на мускулите, проявяващо се като необясними болки
- уголемяване на гърдите при мъже
- отделяне на мляко или секрет от гърдите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Sycrest

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Това лекарство не изисква специални температурни условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Sycrest

- Активното вещество е азенарин.
- Всяка сублингвална таблетка Sycrest 5 mg съдържа 5 mg азенарин.
- Всяка сублингвална таблетка Sycrest 10 mg съдържа 10 mg азенарин.
- Точното количество е указано върху опаковката Sycrest.
- Другите съставки са желатин и манитол (E421).

Как изглежда Sycrest и какво съдържа опаковката

Сублингвалните таблетки от 5 mg са кръгли, бели до почти бели, с надпис „5“ от едната страна. Сублингвалните таблетки от 10 mg са кръгли, бели до почти бели, с надпис „10“ от едната страна.

Сублингвалните таблетки се доставят в блистери с отлепящо се фолио, всеки от които съдържа 10 таблетки. Опаковките могат да съдържат 20, 60 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Нидерландия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец /ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.