

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sycrest 5 mg sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje asenapinum 5 mg (ve formě asenapini maleas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Kulaté, bílé až téměř bílé, sublingvální tablety s vyraženým „5“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sycrest je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u dospělých souvisejících s bipolární poruchou I.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená úvodní dávka přípravku Sycrest v monoterapii je 5 mg dvakrát denně. Jedna dávka se podává ráno a druhá večer. Dávku je možné zvýšit na 10 mg dvakrát denně na základě individuální klinické odpovědi a snášenlivosti. Viz bod 5.1. Pro kombinovanou léčbu je doporučena úvodní dávka 5 mg dvakrát denně. V závislosti na klinické odpovědi a toleranci každého pacienta může být dávka zvýšena na 10 mg dvakrát denně.

Zvláštní populace

Starší lidé

Přípravek Sycrest by měl být u starších pacientů užíván s opatrností. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti u pacientů ve věku 65 let a starších. Farmakokinetické údaje, které jsou k dispozici, jsou uvedeny v bodě 5.2.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s asenapinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mírného stupně není nutná žádná úprava dávkování. U některých pacientů s poruchou funkce jater středně těžkého stupně (Child-Pugh B) nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických hladin asenapinu a doporučuje se postupovat opatrně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) bylo pozorováno 7násobné zvýšení expozice asenapinu. Proto není přípravek Sycrest doporučen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

U pediatrické populace (ve věku 10 až 17 let) s manickými nebo smíšenými epizodami souvisejícími s bipolární poruchou I byla provedena farmakokinetická studie a krátkodobá studie účinnosti a bezpečnosti. Dlouhodobá bezpečnost u této populace byla stanovena v 50týdenní otevřené, nekontrolované, prodloužené

studii. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tableta se nemá vyjmout z blistru dříve, než je pacient připraven ji užít. Při manipulaci s tabletou je třeba mít suché ruce. Tableta se nemá vytlačovat přes fólii obalu. Obal tablety se nemá odstříhovat nebo trhat. Barevné poutko se odlepi a tableta se opatrně vyjme. Tableta se nemá drtit.

Pro zajištění optimální absorpce by měla být sublingvální tableta přípravku Sycrest umístěna pod jazyk, kde se ponechá, dokud se úplně nerozpustí. Tableta se rozpustí ve slinách během několika sekund. Sublingvální tablety Sycrest by se neměly žvýkat nebo polykat. Pacient by neměl jíst a pít po dobu 10 minut po podání.

Při užívání v kombinaci s jinými léčivými přípravky se přípravek Sycrest užívá jako poslední.

Léčba přípravkem Sycrest se nedoporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni zvládnout tento způsob podání, protože biologická dostupnost spolknutého asenapinu je nízká (< 2 % u perorální tablety).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti s psychózou související s demencí

U starších pacientů s psychózou související s demencí, kteří jsou léčeni antipsychotiky, je zvýšené riziko úmrtí.

Sycrest není schválený k léčbě pacientů s psychózou související s demencí a u této zvláštní skupiny pacientů se jeho užívání nedoporučuje.

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy byl hlášen při použití antipsychotik, včetně asenapinu. Mezi další klinické známky může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta vyvinou známky a příznaky, které svědčí pro NMS, musí být přípravek Sycrest vysazen.

Záchvaty

V klinických studiích byly občas hlášeny případy záchvatů v průběhu léčby asenapinem. Přípravek Sycrest by proto měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů nebo stavů souvisejících se záchvaty.

Sebevražda

Možnost sebevražedného pokusu je neodmyslitelně spojená s psychotickým onemocněním a bipolární poruchou a pečlivé sledování vysoce rizikových pacientů by mělo být součástí léčby.

Ortostatická hypotenze

Asenapin může indukovat ortostatickou hypotenzi a synkopu, zvláště při zahájení léčby, což je pravděpodobně důsledek jeho α_1 -adrenergických antagonistických vlastností. Riziko ortostatické hypotenze hrozí obzvlášť starším pacientům (viz bod 4.8). V klinických studiích byly během léčby přípravkem Sycrest občas zaznamenány případy synkopy. Přípravek Sycrest by měl být používán s opatrností u starších pacientů a u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční selhání, infarkt myokardu nebo ischemie, poruchy převodního systému), cerebrovaskulárním onemocněním nebo stavy vyvolávajícími hypotenzi (např. dehydratace a hypovolémie).

Tardivní dyskineze

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminergních receptorů souvisely s indukcí tardivní dyskineze, která je charakterizována rytmickými, mimovolnými pohyby, převážně jazyka a/nebo obličeje. V klinických studiích byly během léčby asenapinem občas hlášeny případy tardivní dyskineze. Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem tardivní dyskineze. Pokud se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze u pacienta užívajícího přípravek Sycrest, mělo by se zvážit ukončení léčby.

Hyperprolaktinémie

U některých pacientů užívajících přípravek Sycrest bylo pozorováno zvýšení hladin prolaktinu. V klinických studiích bylo hlášeno několik nežádoucích účinků souvisejících s abnormálními hladinami prolaktinu.

QT interval

Není prokázáno, že by klinicky významné prodloužení QT intervalu souviselo s užíváním asenapinu. Je třeba věnovat opatrnost při předepisování přípravku Sycrest pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu a při současném užívání s jinými léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

V průběhu léčby asenapinem byla občas hlášena hyperglykémie nebo zhoršení preexistujícího diabetu. Hodnocení vztahu mezi užíváním atypických antipsychotik a abnormálními hladinami glukózy je komplikováno možností zvýšeného rizika onemocnění diabetes mellitus u pacientů se schizofrenií nebo bipolární poruchou a zvyšujícím se výskytem diabetes mellitus u obecné populace. U diabetiků a u pacientů s rizikovými faktory pro vznik diabetes mellitus je doporučeno klinické monitorování.

Dysfagie

S antipsychotickou léčbou souvisel výskyt poruchy motility jícnu a aspirace. U pacientů léčených přípravkem Sycrest byly občas hlášeny případy dysfagie.

Regulace tělesné teploty

Porucha schopnosti těla snižovat tělesnou teplotu byla připisována antipsychotickým léčivým přípravkům. Z klinických studií vyplývá, že klinicky významná porucha regulace tělesné teploty pravděpodobně nesouvisí s asenapinem. Doporučuje se náležitá péče při předepisování přípravku Sycrest pacientům, u kterých by mohlo docházet ke zvýšení tělesné teploty, např. při namáhavé tělesné činnosti, expozici extrémnímu horku, současném užívání léčivých přípravků s anticholinergní aktivitou nebo dehydrataci.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

Expozice asenapinu se zvyšuje 7násobně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Proto není Sycrest u těchto pacientů doporučen.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Lékaři by měli při předepisování přípravku Sycrest u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (dementia with Lewy Bodies, DLB) zvažovat rizika a prospěch, protože oběma skupinám hrozí zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a obě tyto skupiny jsou citlivější k antipsychotikům. Tato zvýšená citlivost se vedle extrapyramidových příznaků může projevovat zmateností, otupěním a posturální nestabilitou s častými pády.

Pády

Asenapin může způsobit nežádoucí účinky jako jsou somnolence, ortostatická hypotenze, závratě a extrapyramidové symptomy, které mohou vést k pádům a následně ke zlomeninám nebo jiným zraněním. Pacienti mají být před předepsáním asenapinu zhodnoceni vzhledem k riziku pádu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při zvážení primárních účinků asenapinu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) je třeba postupovat s opatrností při jeho užívání v kombinaci s dalšími centrálně působícími léčivými přípravky. Pacienti by měli být informováni, aby se vyhnuli konzumaci alkoholu během užívání přípravku Sycrest.

Možný vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Sycrest

Asenapin je metabolizován primárně přímou glukuronidací pomocí enzymu UGT1A4 a oxidativním metabolismem prostřednictvím isoenzymů cytochromu P450 (převážně CYP1A2). Byly studovány možné účinky inhibitorů a induktorů několika těchto enzymatických procesů na farmakokinetiku asenapinu, zvláště fluvoxamin (inhibitor CYP1A2), paroxetin (inhibitor CYP2D6), imipramin (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidin (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepin (induktor CYP3A4/1A2) a valproát (inhibitor UGT). Kromě fluvoxaminu nevedl žádný z interferujících léčivých přípravků ke klinicky významným změnám farmakokinetiky asenapinu.

Během kombinovaného podávání jednotlivé dávky asenapinu v dávce 5 mg, vyvolal fluvoxamin 25 mg podávaný dvakrát denně 29% zvýšení AUC asenapinu. Předpokládá se, že plná terapeutická dávka fluvoxaminu vede k vyššímu zvýšení koncentrace asenapinu v plazmě. Proto by mělo být současné podávání asenapinu a fluvoxaminu prováděno s opatrností.

Možný vliv přípravku Sycrest na jiné léčivé přípravky

Sycrest může zvýšit účinky některých antihypertenziv vzhledem k jeho α 1-adrenergním antagonistickým účinkům s možností indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4).

Asenapin může antagonizovat účinek levodopy a dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, měla by být předepisována nejnižší účinná dávka každého léku.

In vitro studie ukazují, že asenapin má slabý inhibující účinek na CYP2D6. Klinické lékové interakční studie hodnotící účinky inhibice CYP2D6 asenapinem prokázaly následující výsledky:

- Po současném podání dextrometorfanu a asenapinu zdravým osobám byl měřen poměr dextrofan/dextrometorfan (DX/DM) jako ukazatel aktivity CYP2D6. Léčba asenapinem v dávce 5 mg dvakrát denně vedla k částečnému snížení poměru DX/DM na 0,43, což ukazuje na inhibici CYP2D6. Ve stejné studii vedla léčba paroxetinem v dávce 20 mg denně ke snížení poměru DX/DM na 0,032.
- V samostatné studii nevedlo podávání jednotlivé dávky 75 mg imipraminu současně s jednotlivou dávkou 5 mg asenapinu k ovlivnění plazmatických koncentrací metabolitu desipraminu (substrát CYP2D6).
- Současné podávání jednotlivé dávky 20 mg paroxetinu (substrát a inhibitor CYP2D6) během léčby asenapinem v dávce 5 mg dvakrát denně u 15 zdravých mužů vedlo k téměř dvojnásobnému zvýšení expozice paroxetinu.

Zdá se, že *in vivo* je asenapin většinou slabý inhibitor CYP2D6. Asenapin však může zvýšit inhibiční účinky paroxetinu na vlastní metabolismus.

Proto je třeba opatrnosti při současném podávání přípravku Sycrest a léčivých přípravků, které jsou zároveň substráty a inhibitory CYP2D6.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Sycrest těhotným ženám nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech neměl asenapin teratogenní účinky. Toxické účinky na matku a plod byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3).

U novorozenců, kteří byli vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Sycrest) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení léku. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti i v délce trvání. U novorozenců byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Přípravek Sycrest lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu asenapinem, a jen pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Asenapin byl vylučován do mateřského mléka u potkanů během laktace. Není známo, zda se asenapin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Během užívání přípravku Sycrest je třeba kojení přerušit.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Asenapin může vyvolat somnolenci a sedaci. Proto by měli být pacienti opatrní ohledně řízení motorových vozidel a obsluhy strojů, dokud si nejsou jisti, že léčba přípravkem Sycrest na ně nemá nežádoucí vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (Adverse Drug Reactions – ADRs) spojenými s užíváním asenapinu v klinických studiích byly somnolence a úzkost. Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Další závažné nežádoucí účinky jsou podrobněji popsány v bodu 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou asenapinem je uvedený v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo postmarketingového používání.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánového systému a četnosti; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Neutropenie	
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená chuť k jídlu	Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy	Úzkost				
Poruchy nervového systému	Somnolence	Dystonie Akatie Dyskineze Parkinsonismus Sedace Závrať Dysgeuzie	Synkopa Záchvat Extrapyramidová porucha Dysartrie Syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom	
Poruchy oka				Porucha akomodace	

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Srdeční poruchy			Sinusová bradykardie Blokáda Tawarova raménka Prodloužení QT intervalu na EKG Sinusová tachykardie		
Cévní poruchy			Ortostatická hypotenze Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Plicní embolie	
Gastrointestinální poruchy		Orální hypestezie Nauzea Hypersekrece slin	Otok jazyka Dysfagie Glosodynie Orální parestezie Léze ústní sliznice (ulcerace, výsev puchýřů a zánět)		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninamino-transferázy			
Poranění, otravy a procedurální komplikace					Pády*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová ztuhlost		Rabdomyolýza	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím					Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Sexuální dysfunkce Amenorea	Gynekomastie Galaktorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava			

* viz část “Pády” níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapramidové příznaky (EPS)

V klinických studiích byl výskyt extrapiramidových příznaků vyšší u pacientů léčených asenapinem než u pacientů s placebem (15,4 % vs. 11,0 %).

Krátkodobé (6týdenní) studie u schizofrenie ukazují, že pravděpodobně existuje vztah dávka-účinek u pacientů léčených asenapinem u akatie a byl zaznamenán zvýšený trend pro parkinsonismus při vyšších dávkách.

Na základě údajů z malé farmakokinetické studie se zdálo, že pediatričtí pacienti byli při zahájení podávání asenapinu citlivější na dystonii, když nebylo dodrženo schéma postupného zvyšování dávek (viz bod 5.2). Při dodržení schématu postupného zvyšování dávek byl výskyt dystonie v pediatrických klinických studiích podobný jako ve studiích s dospělými.

Zvýšení tělesné hmotnosti

U kombinovaných krátkodobých a dlouhodobých klinických studií u schizofrenie a bipolární manie u dospělých byla zaznamenána maximální průměrná změna tělesné hmotnosti 0,8 kg. V krátkodobých klinických studiích prováděných u schizofrenie byl podíl subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (na konci klinického hodnocení zvýšení o $\geq 7\%$ oproti výchozímu stavu) 5,3 % u asenapinu, oproti 2,3 % u placeba. V krátkodobých klinických studiích s flexibilní dávkou, prováděných u bipolární poruchy byl podíl subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (na konci klinického hodnocení zvýšení o $\geq 7\%$ oproti výchozímu stavu) 6,5 % u asenapinu, oproti 0,6 % u placeba.

V 3týdenní, placebem kontrolované, randomizované studii účinnosti a bezpečnosti s fixní dávkou u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let s bipolární poruchou I byla průměrná změna tělesné hmotnosti od zahájení do ukončení hodnocení 0,48, 1,72, 1,62 a 1,44 kg po podávání placeba, asenapinu 2,5 mg, 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Poměr subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti ($\geq 7\%$ zvýšení tělesné hmotnosti od zahájení do 21. dne) byl 14,1 % pro asenapin 2,5 mg dvakrát denně, 8,9 % pro asenapin 5 mg dvakrát denně a 9,2 % pro asenapin 10 mg dvakrát denně ve srovnání s 1,1 % pro placebo. V dlouhodobé prodloužené studii (50 týdnů) zaznamenalo celkem 34,8 % subjektů klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti (tj. $\geq 7\%$ zvýšení tělesné hmotnosti do ukončení hodnocení). Celkový průměr (SD) zvýšení tělesné hmotnosti na konci hodnocení byl 3,5 (5,76) kg.

Ortostatická hypotenze

Incidence ortostatické hypotenze u starších pacientů byla 4,1 %, oproti 0,3 % v kombinované populaci z klinické studie fáze 2/3.

Pády

Jako následek jednoho nebo více nežádoucích účinků jako jsou: somnolence, ortostatická hypotenze, závrať, extrapyramidové symptomy, se mohou objevit pády.

Jaterní enzymy

Často, zejména v časně fázi léčby, bylo pozorováno přechodné, asymptomatické zvýšení jaterních transamináz, alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST).

Jiné nálezy

U pacientů léčených asenapinem byly hlášeny cévní mozkové příhody, nejsou však žádné důkazy svědčící pro to, že by jejich výskyt převyšoval očekávanou incidenci u dospělých ve věku mezi 18 a 65 lety.

Asenapin má anestetické vlastnosti. Přímo po podání se mohou objevit orální hypestezie a orální parestezie, které obvykle během 1 hodiny ustoupí.

Po uvedení léčivého přípravku na trh byly u pacientů léčených asenapinem hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí, zahrnující anafylaktické/anafylaktoidní reakce, angioedém, otok jazyka a hrdla (faryngeální edém).

Pediatrická populace

Asenapin není indikován k léčbě dětských a dospívajících pacientů mladších 18 let (viz bod 4.2).

Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích bipolární poruchy a schizofrenie byly podobné jako v klinických studiích bipolární poruchy a schizofrenie u dospělých.

Nejčastější nežádoucí účinky (míra výskytu $\geq 5\%$ a nejméně dvakrát častější než u placeba) hlášené u pediatrických pacientů s bipolární poruchou I byly somnolence, sedace, závrať, dysgeuzie, orální hypestezie, orální parestzie, nauzea, zvýšená chuť k jídlu, únava a zvýšená tělesná hmotnost (viz *Zvýšení tělesné hmotnosti výše*).

Nejčastější nežádoucí účinky (míra výskytu $\geq 5\%$ a nejméně dvakrát častější než u placeba) hlášené u pediatrických pacientů se schizofrenií byly somnolence, sedace, neklid, závrať a orální hypestezie. Četnost pacientů s $\geq 7\%$ zvýšením tělesné hmotnosti (od začátku do konce studie) byla statisticky významně vyšší pro Sycrest 2,5 mg dvakrát denně (9,5 %) a Sycrest 5 mg dvakrát denně (13,1 %) než pro placebo (3,1 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V programu léčby asenapinem bylo hlášeno několik případů předávkování. Hlášené odhadované dávky se pohybovaly mezi 15 a 400 mg. Ve většině případů nebylo jasné, zda byl podáván asenapin sublingválně. Nežádoucí reakce související s léčbou zahrnovaly agitovanost a zmatenost, akatizii, orofaciální dystonii, sedaci a asymptomatické nálezy na EKG (bradykardie, supraventrikulární komplexy, zpoždění nitrokomorového převodu).

K dispozici nejsou žádné specifické informace o léčbě předávkování přípravkem Sycrest. Není k dispozici žádné specifické antidotum k přípravku Sycrest. Je třeba zvážit možnost účinku více léčivých přípravků. Pro detekci možných arytmií je nutné kardiiovaskulární monitorování a léčba předávkování by se měla soustředit na podpurnou terapii, udržení odpovídající oxygenace a ventilace a na symptomatickou terapii. Hypotenze a oběhový kolaps by měly být léčeny odpovídajícími prostředky, jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik (epinefrin a dopamin by neměly být používány, protože beta stimulace může zhoršit hypotenzi při nastavené alfa blokádě přípravkem Sycrest). V případě závažných extrapyramidových příznaků by měly být podány anticholinergní léčivé přípravky. Pacient musí být pod stálým lékařským dohledem a pokud se z předávkování nezotaví, musí být monitorovány jeho životní funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antipsychotika, ATC kód: N05AH05

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku asenapinu není plně prozkoumán. Avšak podle jeho receptorové farmakologie se předpokládá, že účinnost asenapinu je zprostředkována kombinací antagonistické aktivity D2 a 5HT2A receptorů. Působení na jiné receptory, např. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, a α 2-adrenergní receptory, může také přispívat ke klinickým účinkům asenapinu.

Farmakodynamické účinky

Asenapin vykazuje vysokou afinitu k serotoninovým receptorům 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 a 5-HT7, k dopaminovým receptorům D2, D3, D4 a D1, k α 1 a α 2-adrenergním receptorům a histaminovým H1 receptorům a mírnou afinitu k H2 receptorům. V *in vitro* zkouškách působil asenapin na těchto receptorech jako antagonist. Asenapin nevykazuje znatelnou afinitu k muskarinovým cholinergním receptorům.

Klinická účinnost

Klinická účinnost u bipolární poruchy I

Účinnost asenapinu v léčbě manické nebo smíšené epizody bipolární poruchy I s nebo bez psychotických rysů podle DSM-IV byla hodnocena ve dvou obdobně uspořádaných, 3týdenních, randomizovaných, dvojité zaslepených klinických studiích monoterapie s flexibilní dávkou, kontrolovaných placebem nebo s aktivním komparátorem (olanzapinem) zahrnujících 488, respektive 489 pacientů. Všichni pacienti splňovali diagnostická kritéria podle Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) bipolární poruchy I, současné manické (DSM-IV 296.4x) nebo smíšené epizody (DSM-IV 296.6x) a měli skóre na Youngově stupnici hodnocení mánie (Y-MRS) ≥ 20 při skríningu a na počátku. Z těchto klinických studií byli vyřazeni pacienti s rychlými cykly. U asenapinu byla během 3 týdnů prokázána lepší účinnost než u placeba ve snížení manických příznaků. Bodové odhady [95% CI] pro změnu v YMRS mezi výchozí a konečnou hodnotou s využitím analýzy LOCF byly v těchto dvou klinických hodnoceních následující:

-11,5 [-13,0; -10,0] pro asenapin vs. -7,8 [-10,0; -5,6] pro placebo a

-10,8 [-12,3; -9,3] pro asenapin vs. -5,5 [-7,5; -3,5] pro placebo.

Statisticky významný rozdíl mezi asenapinem a placebem byl zaznamenán již 2. den.

Pacienti ze dvou hlavních 3týdenních klinických studií byli sledováni dalších 9 týdnů v rozšíření klinické studie. V této klinické studii bylo za 12 týdnů randomizované léčby prokázáno přetrvávání účinku v průběhu epizody.

V jedné dvojité zaslepené, 3týdenní placebem kontrolované studii s fixní dávkou v paralelních skupinách byla splněna primární hypotéza účinnosti u subjektů s bipolární poruchou I s akutními manickými nebo smíšenými epizodami; do této studie bylo zahrnuto 367 pacientů, z nichž 126 bylo podáváno placebo, 122 byl podáván asenapin v dávce 5 mg dvakrát denně a 119 byl podáván asenapin v dávce 10 mg dvakrát denně. Obě dávky asenapinu (5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně) prokázaly superioritu nad placebem a v porovnání s placebem prokázaly statisticky významné zlepšení změny celkového skóre YMRS z výchozího stavu v 21. den. Podle LOCF analýzy zahrnující všechny léčené pacienty byl rozdíl průměrné změny celkového skóre YMRS (s použitím metody nejmenších čtverců (LS)) z výchozí hodnoty do 21. dne mezi podáním asenapinu v dávce 5 mg dvakrát denně a podáním placeba -3,1 bodu (95% CI [-5,7; -0,5]; p-hodnota = 0,0183). Rozdíl průměrné změny celkového skóre YMRS (s použitím metody nejmenších čtverců (LS)) z výchozí hodnoty do 21. dne mezi podáním asenapinu v dávce 10 mg dvakrát denně a podáním placeba byl -3,0 bodu (95% CI [-5,6; -0,4], p-hodnota = 0,0244). Statisticky významný rozdíl mezi asenapinem a placebem byl zaznamenán již 2. den. V této krátkodobé kontrolované studii s fixní dávkou nebyl prokázán žádný další prospěch z užívání 10mg dávky dvakrát denně ve srovnání s 5mg dávkou dvakrát denně.

Ve 12týdenní, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 326 pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy I s nebo bez psychotických rysů, kteří byli částečně bez odpovědi na monoterapii lithiem nebo valproátem po dobu 2 týdnů při terapeutických hladinách v séru, vedlo přidání asenapinu jako doplňkové léčby k lepší účinnosti monoterapie lithiem nebo valproátem ve 3. týdnu (bodové odhady [95% CI] pro změnu YMRS mezi výchozí a konečnou hodnotou byly při použití analýzy LOCF -10,3 [-11,9; -8,8] u asenapinu versus -7,9 [-9,4; -6,4] u placeba) a ve 12. týdnu (-12,7 [-14,5; -10,9] u asenapinu versus -9,3 [-11,8; -7,6] u placeba) ve snížení manických příznaků.

Pediatrická populace

Asenapin není indikován k léčbě dětských a dospívajících pacientů mladších 18 let (viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku Sycrest byla hodnocena u 403 pediatrických pacientů s bipolární poruchou I, kteří se účastnili jedné 3týdenní, placebem kontrolované, dvojité zaslepené klinické studie, z nichž 302 dostávalo přípravek Sycrest ve fixních dávkách v rozmezí od 2,5 do 10 mg dvakrát denně. Výsledky studie ukázaly u všech tří dávek přípravku Sycrest statisticky významnou superioritu ohledně zlepšování celkového skóre YMRS (Young Mania Rating Scale) měřeného změnou výchozích hodnot do 21. dne, v porovnání s placebem. Dlouhodobá bezpečnost v 50týdenní otevřené, nekontrolované, prodloužené studii nebyla stanovena. Klinicky významné nežádoucí účinky zaznamenané v pediatrických studiích byly obecně podobné těm pozorovaným ve studiích u dospělých. Nicméně nežádoucí účinky léčby na zvýšení

tělesné hmotnosti a na plazmatický profil lipidů se zdály významnější než účinky pozorované v klinických studiích u dospělých.

Účinnost přípravku Sycrest nebyla prokázána v 8týdenní, placebem kontrolované, dvojité zaslepené, randomizované klinické studii s fixní dávkou provedené u 306 dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let se schizofrenií v dávkách 2,5 a 5 mg dvakrát denně.

V pediatrických studiích s přípravkem Sycrest byly použity ochucené sublingvální tablety. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sycrest u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u bipolární poruchy I (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po sublingválním podání se asenapin rychle vstřebával s maximálními plazmatickými hladinami dosaženými za 0,5 až 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost sublingválního asenapinu při dávce 5 mg je 35 %. Absolutní biologická dostupnost asenapinu po polknutí je nízká (< 2 % u perorální tabletové lékové formy). Vypití vody několik (2 nebo 5) minut po podání asenapinu vedlo ke snížení (19 % a 10 %, v uvedeném pořadí) expozice asenapinu. Proto by pacient neměl jíst a pít po dobu 10 minut po podání (viz bod 4.2).

Distribuce

Asenapin se velmi rychle distribuuje a jeho distribuční objem je velký (asi 20-25 l/kg), což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci. Asenapin se v rozsáhlé míře váže (95 %) na plazmatické proteiny, včetně albuminu a α 1-kyselého glykoproteinu.

Biotransformace

Asenapin je rozsáhle metabolizován. Přímá glukuronidace (zprostředkovaná enzymem UGT1A4) a cytochromem P450 (primárně CYP1A2, s přispěním 2D6 a 3A4) zprostředkovaná oxidace a demethylace jsou primární metabolické cesty asenapinu. V *in vivo* studii s radioaktivně značeným asenapinem u lidí byl převládajícím metabolitem v plazmě asenapin N⁺-glukuronid; mezi další metabolity patřily N-demethylasenapin, N-demethylasenapin N-karbamoyl glukuronid a nezměněný asenapin v menších množstvích. Aktivita přípravku Sycrest je primárně dána mateřskou složkou.

Asenapin je slabý inhibitor CYP2D6. Asenapin nevyvolává indukci aktivity CYP1A2 nebo CYP3A4 v kultivovaných humánních hepatocytech. Současné podání asenapinu se známými inhibitory, induktory nebo substráty těchto metabolických cest bylo hodnoceno v mnoha studiích lékových interakcí (viz bod 4.5).

Eliminace

Asenapin je látka s vysokou clearance, s clearance po intravenózním podání 52 l/h. V rámci studie hmotnostní rovnováhy se větší část radioaktivní dávky znovu objevila v moči (asi 50 %) a ve stolici (asi 40 %) pouze s malým množstvím vyloučeným ve stolici (5 – 16 %) v nezměněné formě. Po úvodní rychlejší distribuční fázi je terminální biologický poločas asenapinu asi 24 hodin.

Linearita/nelinearita

Zvyšování dávky od 5 do 10 mg dvakrát denně (dvojnásobné zvýšení) vede k menšímu než lineárnímu (1,7 krát) zvýšení jak rozsahu expozice, tak maximální koncentrace. Menší než proporcionální zvýšení C_{max} a AUC s dávkou může být důsledkem omezení kapacity absorpce ze sliznice dutiny ústní po sublingválním podání.

Během dávkování dvakrát denně je ustálený stav dosažen během 3 dnů. Celková farmakokinetika při ustáleném stavu u asenapinu je podobná farmakokinetice při jednorázové dávce.

Farmakokinetika u zvláštních skupin populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika asenapinu byla podobná u subjektů s mírnou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater a u subjektů s normální funkcí jater. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) bylo pozorováno 7násobné zvýšení expozice asenapinu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika asenapinu po jednorázové dávce 5 mg asenapinu byla podobná u subjektů s různými stupni poruchy funkce ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin.

Nejsou žádné zkušenosti s asenapinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

Starší lidé

U starších pacientů (mezi 65 a 85 lety) je expozice asenapinu asi o 30 % vyšší než u mladších dospělých.

Pediatrická populace (děti a dospívající)

Ve farmakokinetické studii za použití neochucených sublingválních tablet je při dávce 5 mg dvakrát denně farmakokinetika asenapinu u dospívajících (12 až 17 let, včetně) podobná, jako u dospělých. U dospívajících nevedla dávka 10 mg dvakrát denně ke zvýšení expozice ve srovnání s dávkou 5 mg dvakrát denně.

Ve druhé farmakokinetické studii za použití ochucených sublingválních tablet vedlo podání dávky 10 mg dvakrát denně u pediatrické populace (10 až 17 let věku, včetně) v porovnání s dávkou 5 mg dvakrát denně ke zvýšení expozice asenapinu přibližně úměrnému dávce.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že nejsou k dispozici žádné důkazy o rozdílech mezi pohlavími ve farmakokinetice asenapinu.

Rasa

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že farmakokinetika asenapinu nevykazuje žádné klinicky relevantní účinky z hlediska rasové příslušnosti.

Kuřáci

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že kouření, které indukuje CYP1A2, nemá žádný účinek na clearance asenapinu. V rámci konkrétní studie nemělo současné kouření při podání jednorázové sublingvální dávky 5 mg žádný účinek na farmakokinetiku asenapinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící toxicitu při opakovaném dávkování u potkanů a psů prokázaly hlavně farmakologické účinky omezené na dávku, jako je sedace. Dále byly pozorovány prolaktinem zprostředkované účinky na prsní žlázy a poruchy estrálního cyklu. U psů vedly vysoké perorální dávky k hepatotoxicitě, která nebyla pozorována po chronickém intravenózním podávání. Asenapin má určitou afinitu ke tkáním obsahujícím melanin. Při testování *in vitro* však neměl fototoxické účinky. Kromě toho neodhalilo histopatologické vyšetření očí u psů, kterým byl chronicky podáván asenapin, žádné známky oční toxicity, což prokazuje chybění fototoxického rizika. Asenapin neprokázal genotoxické vlastnosti ani v jednom z testů. Ve studiích karcergenity při podkožním podání u potkanů a myší nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu nádorů. V neklinických studiích byly pozorovány karcinogenní účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně vyšší, než je maximální expozice u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití.

Asenapin nenarušoval fertilitu u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů a králíků. Embryotoxicita byla zjištěna v reprodukčních toxikologických studiích u potkanů a králíků. Asenapin vyvolal mírnou maternální toxicitu a mírné opoždění fetálního skeletálního vývoje. Po perorálním podání březím králíků během fáze

organogeneze ovlivnil asenapin negativně tělesnou hmotnost při vysoké dávce 15 mg/kg podávané dvakrát denně. Při této dávce se tělesná hmotnost plodu snížila. Při intravenózním podávání asenapinu březím králíků, nebyly pozorovány žádné známky embryotoxicity. U potkanů byla pozorována embryofetální toxicita (nárůst post-implantačních ztrát, snížení fetální tělesné hmotnosti a zpožděná osifikace) po perorálním nebo intravenózním podání během fáze organogeneze nebo během gestace. Zvýšená neonatální mortalita byla pozorována u potomků samic potkanů, kterým byl asenapin podáván během gestace a laktace. Na základě „cross-fostering“ studie bylo zjištěno, že asenapinem indukované peri a postnatální ztráty jsou způsobeny poruchou mláďat spíše než změnou chování samic při kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Odlupovací Al/Al blistry v krabičkách obsahujících 20, 60 nebo 100 sublingválních tablet v jednom balení.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. září 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 5. května 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sycrest 10 mg sublingvální tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna sublingvální tableta obsahuje asenapinum 10 mg (ve formě asenapini maleas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sublingvální tableta

Kulaté, bílé až téměř bílé, sublingvální tablety s vyraženým „10“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Sycrest je indikován k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod u dospělých souvisejících s bipolární poruchou I.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená úvodní dávka přípravku Sycrest v monoterapii je 5 mg dvakrát denně. Jedna dávka se podává ráno a druhá večer. Dávku je možné zvýšit na 10 mg dvakrát denně na základě individuální klinické odpovědi a snášenlivosti. Viz bod 5.1. Pro kombinovanou léčbu je doporučena úvodní dávka 5 mg dvakrát denně. V závislosti na klinické odpovědi a toleranci každého pacienta může být dávka zvýšena na 10 mg dvakrát denně.

Zvláštní populace

Starší lidé

Přípravek Sycrest by měl být u starších pacientů užíván s opatrností. K dispozici jsou omezené údaje o účinnosti u pacientů ve věku 65 let a starších. Farmakokinetické údaje, které jsou k dispozici, jsou uvedeny v bodě 5.2.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s asenapinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater mírného stupně není nutná žádná úprava dávkování. U některých pacientů s poruchou funkce jater středně těžkého stupně (Child-Pugh B) nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických hladin asenapinu a doporučuje se postupovat opatrně. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) bylo pozorováno 7násobné zvýšení expozice asenapinu. Proto není přípravek Sycrest doporučen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

U pediatrické populace (ve věku 10 až 17 let) s manickými nebo smíšenými epizodami souvisejícími s bipolární poruchou I byla provedena farmakokinetická studie a krátkodobá studie účinnosti a bezpečnosti. Dlouhodobá bezpečnost u této populace byla stanovena v 50 týdenní otevřené, nekontrolované, prodloužené

studii. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Tableta se nemá vyjmout z blistru dříve, než je pacient připraven ji užít. Při manipulaci s tabletou je třeba mít suché ruce. Tableta se nemá vytlačovat přes fólii obalu. Obal tablety se nemá odstříhovat nebo trhat. Barevné poutko se odlepi a tableta se opatrně vyjme. Tableta se nemá drtit.

Pro zajištění optimální absorpce by měla být sublingvální tableta přípravku Sycrest umístěna pod jazyk, kde se ponechá, dokud se úplně nerozpustí. Tableta se rozpustí ve slinách během několika sekund. Sublingvální tablety přípravku Sycrest by se neměly žvýkat nebo polykat. Pacient by neměl jíst a pít po dobu 10 minut po podání.

Při užívání v kombinaci s jinými léčivými přípravky se přípravek Sycrest užívá jako poslední.

Léčba přípravkem Sycrest se nedoporučuje u pacientů, kteří nejsou schopni zvládnout tento způsob podání, protože biologická dostupnost spolknutého asenapinu je nízká (< 2 % u perorální tablety).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Starší pacienti s psychózou související s demencí

U starších pacientů s psychózou související s demencí, kteří jsou léčeni antipsychotiky, je zvýšené riziko úmrtí.

Sycrest není schválený k léčbě pacientů s psychózou související s demencí a u této zvláštní skupiny pacientů se jeho užívání nedoporučuje.

Neuroleptický maligní syndrom

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) charakterizovaný hypertermií, svalovou rigiditou, autonomní nestabilitou, poruchou vědomí a zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy byl hlášen při použití antipsychotik, včetně asenapinu. Mezi další klinické známky může patřit myoglobinurie (rhabdomyolýza) a akutní renální selhání.

Pokud se u pacienta vyvinou známky a příznaky, které svědčí pro NMS, musí být přípravek Sycrest vysazen.

Záchvaty

V klinických studiích byly občas hlášeny případy záchvatů v průběhu léčby asenapinem. Přípravek Sycrest by proto měl být používán s opatrností u pacientů s anamnézou záchvatů nebo stavů souvisejících se záchvaty.

Sebevražda

Možnost sebevražedného pokusu je neodmyslitelně spojená s psychotickým onemocněním a bipolární poruchou a pečlivé sledování vysoce rizikových pacientů by mělo být součástí léčby.

Ortostatická hypotenze

Asenapin může indukovat ortostatickou hypotenzi a synkopu, zvláště při zahájení léčby, což je pravděpodobně důsledek jeho α_1 -adrenergických antagonistických vlastností. Riziko ortostatické hypotenze hrozí obzvláště starším pacientům (viz bod 4.8). V klinických studiích byly během léčby přípravkem Sycrest občas zaznamenány případy synkopy. Přípravek Sycrest by měl být používán s opatrností u starších pacientů a u pacientů s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním (např. srdeční selhání, infarkt myokardu nebo ischemie, poruchy převodního systému), cerebrovaskulárním onemocněním nebo stavy vyvolávajícími hypotenzi (např. dehydratace a hypovolémie).

Tardivní dyskineze

Léčivé přípravky s vlastnostmi antagonistů dopaminergních receptorů souvisely s indukcí tardivní dyskineze, která je charakterizována rytmickými, mimovolními pohyby, převážně jazyka a/nebo obličeje. V klinických studiích byly během léčby asenapinem občas hlášeny případy tardivní dyskineze. Nástup extrapyramidových příznaků je rizikovým faktorem tardivní dyskineze. Pokud se objeví známky a příznaky tardivní dyskineze u pacienta užívajícího přípravek Sycrest, mělo by se zvážit ukončení léčby.

Hyperprolaktinémie

U některých pacientů užívajících přípravek Sycrest bylo pozorováno zvýšení hladin prolaktinu. V klinických studiích bylo hlášeno několik nežádoucích účinků souvisejících s abnormálními hladinami prolaktinu.

QT interval

Není prokázáno, že by klinicky významné prodloužení QT intervalu souviselo s užíváním asenapinu. Je třeba věnovat opatrnost při předepisování přípravku Sycrest pacientům se známým kardiovaskulárním onemocněním nebo rodinnou anamnézou prodloužení QT intervalu a při současném užívání s jinými léčivými přípravky, které mohou prodlužovat QT interval.

Hyperglykémie a diabetes mellitus

V průběhu léčby asenapinem byla občas hlášena hyperglykémie nebo zhoršení preexistujícího diabetu. Hodnocení vztahu mezi užíváním atypických antipsychotik a abnormálními hladinami glukózy je komplikováno možností zvýšeného rizika onemocnění diabetu mellitus u pacientů se schizofrenií nebo bipolární poruchou a zvyšujícím se výskytem diabetes mellitus u obecné populace. U diabetiků a u pacientů s rizikovými faktory pro vznik diabetes mellitus je doporučeno klinické monitorování.

Dysfagie

S antipsychotickou léčbou souvisel výskyt poruchy motility jícnu a aspirace. U pacientů léčených přípravkem Sycrest byly občas hlášeny případy dysfagie.

Regulace tělesné teploty

Porucha schopnosti těla snižovat tělesnou teplotu byla připisována antipsychotickým léčivým přípravkům. Z klinických studií vyplývá, že klinicky významná porucha regulace tělesné teploty pravděpodobně nesouvisí s asenapinem. Doporučuje se náležitá péče při předepisování přípravku Sycrest pacientům, u kterých by mohlo docházet ke zvýšení tělesné teploty, např. při namáhavé tělesné činnosti, expozici extrémnímu horku, současném užívání léčivých přípravků s anticholinergní aktivitou nebo dehydrataci.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater

Expozice asenapinu se zvyšuje 7násobně u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C). Proto není Sycrest u těchto pacientů doporučen.

Parkinsonova choroba a demence s Lewyho tělísky

Lékaři by měli při předepisování přípravku Sycrest, u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou nebo demencí s Lewyho tělísky (dementia with Lewy Bodies, DLB) zvažovat rizika a prospěch, protože oběma skupinám hrozí zvýšené riziko neuroleptického maligního syndromu a obě tyto skupiny jsou citlivější k antipsychotikům. Tato zvýšená citlivost se vedle extrapyramidových příznaků může projevovat zmateností, otupěním a posturální nestabilitou s častými pády.

Pády

Asenapin může způsobit nežádoucí účinky jako jsou somnolence, ortostatická hypotenze, závratě a extrapyramidové symptomy, které mohou vést k pádům a následně ke zlomeninám nebo jiným zraněním. Pacienti mají být před předepsáním asenapinu zhodnoceni vzhledem k riziku pádu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při zvážení primárních účinků asenapinu na centrální nervový systém (CNS) (viz bod 4.8) je třeba postupovat s opatrností při jeho užívání v kombinaci s dalšími centrálně působícími léčivými přípravky. Pacienti by měli být informováni, aby se vyhnuli konzumaci alkoholu během užívání přípravku Sycrest.

Možný vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Sycrest

Asenapin je metabolizován primárně přímou glukuronidací pomocí enzymu UGT1A4 a oxidativním metabolismem prostřednictvím isoenzymů cytochromu P450 (převážně CYP1A2). Byly studovány možné účinky inhibitorů a induktorů několika těchto enzymatických procesů na farmakokinetiku asenapinu, zvláště fluvoxamin (inhibitor CYP1A2), paroxetin (inhibitor CYP2D6), imipramin (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidin (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepin (induktor CYP3A4/1A2) a valproát (inhibitor UGT). Kromě fluvoxaminu nevedl žádný z interferujících léčivých přípravků ke klinicky významným změnám farmakokinetiky asenapinu.

Během kombinovaného podávání jednotlivé dávky asenapinu v dávce 5 mg, vyvolal fluvoxamin 25 mg podávaný dvakrát denně 29 % zvýšení AUC asenapinu. Předpokládá se, že plná terapeutická dávka fluvoxaminu vede k vyššímu zvýšení koncentrace asenapinu v plazmě. Proto by mělo být současné podávání asenapinu a fluvoxaminu prováděno s opatrností.

Možný vliv přípravku Sycrest na jiné léčivé přípravky

Sycrest může zvýšit účinky některých antihypertenziv vzhledem k jeho α 1-adrenergním antagonistickým účinkům s možností indukce ortostatické hypotenze (viz bod 4.4).

Asenapin může antagonizovat účinek levodopy a dopaminových agonistů. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, měla by být předepisována nejnižší účinná dávka každého léku.

In vitro studie ukazují, že asenapin má slabý inhibující účinek na CYP2D6. Klinické lékové interakční studie hodnotící účinky inhibice CYP2D6 asenapinem prokázaly následující výsledky:

- Po současném podání dextrometorfanu a asenapinu zdravým osobám byl měřen poměr dextrofan/dextrometorfan (DX/DM) jako ukazatel aktivity CYP2D6. Léčba asenapinem v dávce 5 mg dvakrát denně vedla k částečnému snížení poměru DX/DM na 0,43, což ukazuje na inhibici CYP2D6. Ve stejné studii vedla léčba paroxetinem v dávce 20 mg denně ke snížení poměru DX/DM na 0,032.
- V samostatné studii nevedlo podávání jednotlivé dávky 75 mg imipraminu současně s jednotlivou dávkou 5 mg asenapinu k ovlivnění plazmatických koncentrací metabolitu desipraminu (substrát CYP2D6).
- Současné podávání jednotlivé dávky 20 mg paroxetinu (substrát a inhibitor CYP2D6) během léčby asenapinem v dávce 5 mg dvakrát denně u 15 zdravých mužů vedlo k téměř dvojnásobnému zvýšení expozice paroxetinu.

Zdá se, že *in vivo* je asenapin většinou slabý inhibitor CYP2D6. Asenapin však může zvýšit inhibiční účinky paroxetinu na vlastní metabolismus.

Proto je třeba opatrnosti při současném podávání přípravku Sycrest a léčivých přípravků, které jsou zároveň substráty a inhibitory CYP2D6.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Sycrest těhotným ženám nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech neměl asenapin teratogenní účinky. Toxické účinky na matku a plod byly pozorovány ve studiích na zvířatech (viz bod 5.3).

U novorozenců, kteří byli vystaveni vlivu antipsychotik (včetně přípravku Sycrest) během třetího trimestru těhotenství, existuje riziko výskytu nežádoucích účinků včetně extrapyramidových příznaků a/nebo příznaků z vysazení léku. Tyto příznaky se mohou lišit v závažnosti i v délce trvání. U novorozenců byly hlášeny případy agitovanosti, hypertonie, hypotonie, tremoru, somnolence, respirační tísně nebo poruch příjmu potravy. Novorozenci proto musejí být pečlivě sledováni.

Přípravek Sycrest lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu asenapinem, a jen pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Asenapin byl vylučován do mateřského mléka u potkanů během laktace. Není známo, zda se asenapin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Během užívání přípravku Sycrest je třeba kojení přerušit.

Fertilita

V neklinických studiích nebyly pozorovány poruchy fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Asenapin může vyvolat somnolenci a sedaci. Proto by měli být pacienti opatrní ohledně řízení motorových vozidel a obsluhy strojů, dokud si nejsou jisti, že léčba přípravkem Sycrest na ně nemá nežádoucí vliv.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (Adverse Drug Reactions – ADRs) spojenými s užíváním asenapinu v klinických studiích byly somnolence a úzkost. Byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Další závažné nežádoucí účinky jsou podrobněji popsány v bodu 4.4.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Výskyt nežádoucích účinků (souvisejících s léčbou asenapinem je uvedený v tabulce níže. Tabulka vychází z nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a/nebo postmarketingového používání.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánového systému a četnosti; velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Neutropenie	
Poruchy imunitního systému			Alergické reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšená chuť k jídlu	Hyperglykemie		
Psychiatrické poruchy	Úzkost				
Poruchy nervového systému	Somnolence	Dystonie Akatie Dyskineze Parkinsonismus Sedace Závrať Dysgeuzie	Synkopa Záchvat Extrapyramidová porucha Dysartrie Syndrom neklidných nohou	Neuroleptický maligní syndrom	

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy oka				Porucha akomodace	
Srdeční poruchy			Sinusová bradykardie Blokáda Tawarova raménka Prodloužení QT intervalu na EKG Sinusová tachykardie		
Cévní poruchy			Ortostatická hypotenze Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				Plicní embolie	
Gastrointestinální poruchy		Orální hypestezie Nauzea Hypersekrece slin	Otok jazyka Dysfagie Glosodynie Orální parestezie Léze ústní sliznice (ulcerace, výsev puchýřů a zánět)		
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení alaninamino-transferázy			
Poranění, otravy a procedurální komplikace					Pády*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová ztuhlost		Rabdomyolýza	
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím					Syndrom z vysazení léku u novorozenců (viz bod 4.6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Sexuální dysfunkce Amenorea	Gynekomastie Galaktorea	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava			

* viz část „Pády“ níže

Popis vybraných nežádoucích účinků

Extrapiramidové příznaky (EPS)

V klinických studiích byl výskyt extrapyramidových příznaků vyšší u pacientů léčených asenapinem než u pacientů s placebem (15,4 % vs. 11,0 %).

Krátkodobé (6týdenní) studie u schizofrenie ukazují, že pravděpodobně existuje vztah dávka-účinek u pacientů léčených asenapinem u akatizie a byl zaznamenán zvýšený trend pro parkinsonismus při vyšších dávkách.

Na základě údajů z malé farmakokinetické studie se zdálo, že pediatričtí pacienti byli při zahájení podávání asenapinu citlivější na dystonii, když nebylo dodrženo schéma postupného zvyšování dávek (viz bod 5.2). Při dodržení schématu postupného zvyšování dávek byl výskyt dystonie v pediatrických klinických studiích podobný jako ve studiích s dospělými.

Zvýšení tělesné hmotnosti

U kombinovaných krátkodobých a dlouhodobých klinických studií u schizofrenie a bipolární manie u dospělých byla zaznamenána maximální průměrná změna tělesné hmotnosti 0,8 kg. V krátkodobých klinických studiích prováděných u schizofrenie byl podíl subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (na konci klinického hodnocení zvýšení ≥ 7 % oproti výchozímu stavu) 5,3 % u asenapinu, oproti 2,3 % u placeba. V krátkodobých klinických studiích s flexibilní dávkou, prováděných u bipolární poruchy byl podíl subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (na konci klinického hodnocení zvýšení ≥ 7 % oproti výchozímu stavu) 6,5 % u asenapinu, oproti 0,6 % u placeba.

V 3týdenní, placebem kontrolované, randomizované studii účinnosti a bezpečnosti s fixní dávkou u pediatrických pacientů ve věku 10 až 17 let s bipolární poruchou I byla průměrná změna hmotnosti od zahájení do ukončení hodnocení 0,48, 1,72, 1,62 a 1,44 kg po podávání placeba, asenapinu 2,5 mg, 5 mg a 10 mg dvakrát denně. Poměr subjektů s klinicky významným zvýšením tělesné hmotnosti (≥ 7 % zvýšení hmotnosti od zahájení do 21. dne) byl 14,1 % pro asenapin 2,5 mg dvakrát denně, 8,9 % pro asenapin 5 mg dvakrát denně a 9,2 % pro asenapin 10 mg dvakrát denně ve srovnání s 1,1 % pro placebo. V dlouhodobé prodloužené studii (50 týdnů), zaznamenalo celkem 34,8 % subjektů klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti (tj. ≥ 7 % zvýšení tělesné hmotnosti do ukončení hodnocení). Celkový průměr (SD) zvýšení tělesné hmotnosti na konci hodnocení byl 3,5 (5,76) kg.

Ortostatická hypotenze

Incidence ortostatické hypotenze u starších pacientů byla 4,1 %, oproti 0,3 % v kombinované populaci z klinické studie fáze 2/3.

Pády

Jako následek jednoho nebo více nežádoucích účinků jako jsou: somnolence, ortostatická hypotenze, závrať, extrapyramidové symptomy, se mohou objevit pády.

Jaterní enzymy

Často, zejména v časně fázi léčby, bylo pozorováno přechodné, asymptomatické zvýšení jaterních transamináz, alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST).

Jiné nálezy

U pacientů léčených asenapinem byly hlášeny cévní mozkové příhody, nejsou však žádné důkazy svědčící pro to, že by jejich výskyt převyšoval očekávanou incidenci u dospělých ve věku mezi 18 a 65 lety.

Asenapin má anestetické vlastnosti. Přímo po podání se mohou objevit orální hypestezie a orální parestezie, které obvykle během 1 hodiny ustoupí.

Po uvedení léčivého přípravku na trh byly u pacientů léčených asenapinem hlášeny případy závažných hypersenzitivních reakcí, zahrnující anafylaktické/anafylaktoidní reakce, angioedém, otok jazyka a hrdla (faryngeální edém).

Pediatrická populace

Asenapin není indikován k léčbě dětských a dospívajících pacientů mladších 18 let (viz bod 4.2).

Klinicky významné nežádoucí účinky pozorované v pediatrických studiích u bipolární poruchy a schizofrenie byly podobné jako v klinických studiích u bipolární poruchy a schizofrenie u dospělých.

Nejčastější nežádoucí reakce (míra výskytu ≥ 5 % a nejméně dvakrát častější než u placeba) hlášené u pediatrických pacientů s bipolární poruchou I byly somnolence, sedace, závrať, dysgeuzie, orální hypestezie, orální parestezie, nauzea, zvýšená chuť k jídlu, únava a zvýšená tělesná hmotnost (viz Zvýšení tělesné hmotnosti výše).

Nejčastější nežádoucí reakce (míra výskytu ≥ 5 % a nejméně dvakrát častější než u placeba) hlášené u pediatrických pacientů se schizofrenií byly somnolence, sedace, neklid, závrať a orální hypestezie. Četnost pacientů s více než 7% zvýšením tělesné hmotnosti (od začátku do konce studie) byla statisticky významně vyšší pro Sycrest 2,5 mg dvakrát denně (9,5 %) a Sycrest 5 mg dvakrát denně (13,1 %) než pro placebo (3,1 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V programu léčby asenapinem bylo hlášeno několik případů předávkování. Hlášené odhadované dávky se pohybovaly mezi 15 a 400 mg. Ve většině případů nebylo jasné, zda byl podáván asenapin sublingválně. Nežádoucí reakce související s léčbou zahrnovaly agitovanost a zmatenost, akatizii, orofaciální dystonii, sedaci a asymptomatické nálezy na EKG (bradykardie, supraventrikulární komplexy, zpoždění nitrokomorového převodu).

K dispozici nejsou žádné specifické informace o léčbě předávkování přípravkem Sycrest. Není k dispozici žádné specifické antidotum k přípravku Sycrest. Je třeba zvážit možnost účinku více léčivých přípravků. Pro detekci možných arytmií je nutné kardiiovaskulární monitorování a léčba předávkování by se měla soustředit na podpůrnou terapii, udržení odpovídající oxygenace a ventilace a na symptomatickou terapii. Hypotenze a oběhový kolaps by měly být léčeny odpovídajícími prostředky, jako je intravenózní podání tekutin a/nebo sympatomimetik (epinefrin a dopamin by neměly být používány, protože beta stimulace může zhoršit hypotenzi při nastavené alfa blokadě přípravkem Sycrest). V případě závažných extrapyramidových příznaků by měly být podány anticholinergní léčivé přípravky. Pacient musí být pod stálým lékařským dohledem a pokud se z předávkování nezotaví, musí být monitorovány jeho životní funkce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptika, antipsychotika, ATC kód: N05AH05

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku asenapinu není plně prozkoumán. Avšak podle jeho receptorové farmakologie se předpokládá, že účinnost asenapinu je zprostředkována kombinací antagonistické aktivity D2 a 5HT2A receptorů. Působení na jiné receptory, např. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, a α 2-adrenergní receptory, může také přispívat ke klinickým účinkům asenapinu.

Farmakodynamické účinky

Asenapin vykazuje vysokou afinitu k serotoninovým receptorům 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 a 5-HT7, k dopaminovým receptorům D2, D3, D4 a D1, k α 1 a α 2-adrenergním

receptorům a histaminovým H1 receptorům; a mírnou afinitu k H2 receptorům. V *in vitro* zkouškách působil asenapin na těchto receptorech jako antagonist. Asenapin nevykazuje znatelnou afinitu k muskarinovým cholinergním receptorům.

Klinická účinnost

Klinická účinnost u bipolární poruchy I

Účinnost asenapinu v léčbě manické nebo smíšené epizody bipolární poruchy I s nebo bez psychotických rysů podle DSM-IV byla hodnocena ve dvou obdobně uspořádaných, 3týdenních, randomizovaných, dvojitě zaslepených klinických studiích monoterapie s flexibilní dávkou, kontrolovaných placebem nebo s aktivním komparátorem (olanzapinem) zahrnujících 488, respektive 489 pacientů. Všichni pacienti splňovali diagnostická kritéria podle Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) bipolární poruchy I, současné manické (DSM-IV 296.4x) nebo smíšené epizody (DSM-IV 296.6x) a měli skóre na Youngově stupnici hodnocení mánie (Y-MRS) ≥ 20 při skríningu a na počátku. Z těchto klinických studií byli vyřazeni pacienti s rychlými cykly. U asenapinu byla během 3 týdnů prokázána lepší účinnost než u placeba ve snížení manických příznaků. Bodové odhady [95 % CI] pro změnu v YMRS mezi výchozí a konečnou hodnotou s využitím analýzy LOCF byly v těchto dvou klinických hodnoceních následující:

-11,5 [-13,0; -10,0] pro asenapin vs. -7,8 [-10,0; -5,6] pro placebo a

-10,8 [-12,3; -9,3] pro asenapin vs. -5,5 [-7,5; -3,5] pro placebo.

Statisticky významný rozdíl mezi asenapinem a placebem byl zaznamenán již 2. den.

Pacienti ze dvou hlavních 3týdenních klinických studií byli sledováni dalších 9 týdnů v rozšíření klinické studie. V této klinické studii bylo za 12 týdnů randomizované léčby prokázáno přetrvávání účinku v průběhu epizody.

V jedné dvojitě zaslepené, 3týdenní placebem kontrolované studii s fixní dávkou v paralelních skupinách byla splněna primární hypotéza účinnosti u subjektů s bipolární poruchou I s akutními manickými nebo smíšenými epizodami; do této studie bylo zahrnuto 367 pacientů, z nichž 126 bylo podáváno placebo, 122 byl podáván asenapin v dávce 5 mg dvakrát denně a 119 byl podáván asenapin v dávce 10 mg dvakrát denně. Obě dávky asenapinu (5 mg dvakrát denně a 10 mg dvakrát denně) prokázaly superioritu nad placebem a v porovnání s placebem prokázaly statisticky významné zlepšení změny celkového skóre YMRS z výchozího stavu v 21. den. Podle LOCF analýzy zahrnující všechny léčené pacienty byl rozdíl průměrné změny celkového skóre YMRS (s použitím metody nejmenších čtverců (LS)) z výchozí hodnoty do 21. dne mezi podáním asenapinu v dávce 5 mg dvakrát denně a podáním placeba -3,1 bodu (95% CI [-5,7; -0,5]; p-hodnota = 0,0183). Rozdíl průměrné změny celkového skóre YMRS (s použitím metody nejmenších čtverců (LS)) z výchozí hodnoty do 21. dne mezi podáním asenapinu v dávce 10 mg dvakrát denně a podáním placeba byl -3,0 bodu (95% CI [-5,6; -0,4], p-hodnota = 0,0244). Statisticky významný rozdíl mezi asenapinem a placebem byl zaznamenán již 2. den. V této krátkodobé kontrolované studii s fixní dávkou nebyl prokázán žádný další prospěch z užívání 10mg dávky dvakrát denně ve srovnání s 5mg dávkou dvakrát denně.

Ve 12týdenní, placebem kontrolované klinické studii zahrnující 326 pacientů s manickou nebo smíšenou epizodou bipolární poruchy I s nebo bez psychotických rysů, kteří byli částečně bez odpovědi na monoterapii lithiem nebo valproátem po dobu 2 týdnů při terapeutických hladinách v séru, vedlo přidání asenapinu jako doplňkové léčby k lepší účinnosti monoterapie lithiem nebo valproátem ve 3. týdnu (bodové odhady [95 % CI] pro změnu YMRS mezi výchozí a konečnou hodnotou byly při použití analýzy LOCF -10,3 [-11,9; -8,8] u asenapinu versus -7,9 [-9,4; -6,4] u placeba) a ve 12. týdnu (-12,7 [-14,5; -10,9] u asenapinu versus -9,3 [-11,8; -7,6] u placeba) ve snížení manických příznaků.

Pediatrická populace

Asenapin není indikován k léčbě dětských a dospívajících pacientů mladších 18 let (viz bod 4.2).

Bezpečnost a účinnost přípravku Sycrest byla hodnocena u 403 pediatrických pacientů s bipolární poruchou I, kteří se účastnili jedné 3týdenní, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené klinické studie, z nichž 302 dostávalo přípravek Sycrest vee fixních dávkách v rozmezí od 2,5 do 10 mg dvakrát denně. Výsledky studie ukázaly u všech tří dávek přípravku Sycrest statisticky významnou superioritu ohledně zlepšování celkového skóre YMRS (Young Manic Rating Scale) měřeného změnou výchozích hodnot do 21.

dne, v porovnání s placebem. Dlouhodobá bezpečnost v 50týdenní otevřené, nekontrolované, prodloužené studii nebyla stanovena. Klinicky významné nežádoucí účinky zaznamenané v pediatrických studiích byly obecně podobné těm pozorovaným ve studiích u dospělých. Nicméně nežádoucí účinky léčby na zvýšení tělesné hmotnosti a na plazmatický profil lipidů se zdály významnější než účinky pozorované v klinických studiích u dospělých.

Účinnost přípravku Sycrest nebyla prokázána v 8týdenní, placebem kontrolované, dvojité zaslepené, randomizované klinické studii s fixní dávkou provedené u 306 dospívajících pacientů ve věku 12 až 17 let se schizofrenií v dávkách 2,5 a 5 mg dvakrát denně.

V pediatrických studiích s přípravkem Sycrest byly použity ochucené sublingvální tablety. Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Sycrest u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u bipolární poruchy I (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po sublingválním podání se asenapin rychle vstřebával s maximálními plazmatickými hladinami dosaženými za 0,5 až 1,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost sublingválního asenapinu při dávce 5 mg je 35 %. Absolutní biologická dostupnost asenapinu po polknutí je nízká (< 2 % u perorální tabletové lékové formy). Vypití vody několik (2 nebo 5) minut po podání asenapinu vedlo ke snížení (19 % a 10 %, v uvedeném pořadí) expozice asenapinu. Proto by pacient neměl jíst a pít po dobu 10 minut po podání (viz bod 4.2).

Distribuce

Asenapin se velmi rychle distribuuje a jeho distribuční objem je velký (asi 20-25 l/kg), což ukazuje na rozsáhlou extravaskulární distribuci. Asenapin se v rozsáhlé míře váže (95 %) na plazmatické proteiny, včetně albuminu a α 1-kyselého glykoproteinu.

Biotransformace

Asenapin je rozsáhle metabolizován. Přímá glukuronidace (zprostředkovaná enzymem UGT1A4) a cytochromem P450 (primárně CYP1A2, s přispěním 2D6 a 3A4) zprostředkovaná oxidace a demethylace jsou primární metabolické cesty asenapinu. V *in vivo* studii s radioaktivně značeným asenapinem u lidí byl převládajícím metabolitem v plazmě asenapin N⁺-glukuronid; mezi další metabolity patřily N-demethylasenapin, N-demethylasenapin N-karbamoyl glukuronid a nezměněný asenapin v menších množstvích. Aktivita přípravku Sycrest je primárně dána mateřskou složkou.

Asenapin je slabý inhibitor CYP2D6. Asenapin nevyvolává indukci aktivity CYP1A2 nebo CYP3A4 v kultivovaných humánních hepatocytech. Současné podání asenapinu se známými inhibitory, induktory nebo substráty těchto metabolických cest bylo hodnoceno v mnoha studiích lékových interakcí (viz bod 4.5).

Eliminace

Asenapin je látka s vysokou clearance, s clearance po intravenózním podání 52 l/h. V rámci studie hmotnostní rovnováhy se větší část radioaktivní dávky znovu objevila v moči (asi 50 %) a ve stolici (asi 40 %) pouze s malým množstvím vyloučeným ve stolici (5 – 16 %) v nezměněné formě. Po úvodní rychlejší distribuční fázi je terminální biologický poločas asenapinu asi 24 hodin.

Linearita/nelinearita

Zvyšování dávky od 5 do 10 mg dvakrát denně (dvojnásobné zvýšení) vede k menšímu než lineárnímu (1,7 krát) zvýšení jak rozsahu expozice, tak maximální koncentrace. Menší než proporcionální zvýšení C_{max} a AUC s dávkou může být důsledkem omezení kapacity absorpce ze sliznice dutiny ústní po sublingválním podání.

Během dávkování dvakrát denně je ustálený stav dosažen během 3 dnů. Celková farmakokinetika při ustáleném stavu u asenapinu je podobná farmakokinetice při jednorázové dávce.

Farmakokinetika u zvláštních skupin populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika asenapinu byla podobná u subjektů s mírnou (Child-Pugh A) nebo středně těžkou (Child-Pugh B) poruchou funkce jater a u subjektů s normální funkcí jater. U subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) bylo pozorováno 7násobné zvýšení expozice asenapinu (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika asenapinu po jednorázové dávce 5 mg asenapinu byla podobná u subjektů s různými stupni poruchy funkce ledvin a u subjektů s normální funkcí ledvin.

Nejsou žádné zkušenosti s asenapinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 15 ml/min.

Starší lidé

U starších pacientů (mezi 65 a 85 lety) je expozice asenapinu asi o 30 % vyšší než u mladších dospělých.

Pediatrická populace (děti a dospívající)

Ve farmakokinetické studii za použití neochucených sublingválních tablet je při dávce 5 mg dvakrát denně farmakokinetika asenapinu u dospívajících (12 až 17 let, včetně) podobná, jako u dospělých. U dospívajících nevedla dávka 10 mg dvakrát denně ke zvýšení expozice ve srovnání s dávkou 5 mg dvakrát denně.

Ve druhé farmakokinetické studii za použití ochucených sublingválních tablet, dávka 10 mg dvakrát denně vedla u pediatrické populace (10 až 17 let věku, včetně) v porovnání s dávkou 5 mg dvakrát denně ke zvýšení expozice asenapinu přibližně úměrnému dávce.

Pohlaví

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že nejsou k dispozici žádné důkazy o rozdílech mezi pohlavími ve farmakokinetice asenapinu.

Rasa

Z populační farmakokinetické analýzy vyplývá, že farmakokinetika asenapinu nevykazuje žádné klinicky relevantní účinky z hlediska rasové příslušnosti.

Kuřáci

Populační farmakokinetická analýza ukázala, že kouření, které indukuje CYP1A2, nemá žádný účinek na clearance asenapinu. V rámci konkrétní studie nemělo současné kouření při podání jednorázové sublingvální dávky 5 mg žádný účinek na farmakokinetiku asenapinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie hodnotící toxicitu při opakovaném dávkování u potkanů a psů prokázaly hlavně farmakologické účinky omezené na dávku, jako je sedace. Dále byly pozorovány prolaktinem zprostředkované účinky na prsní žlázy a poruchy estrálního cyklu. U psů vedly vysoké perorální dávky k hepatotoxicitě, která nebyla pozorována po chronickém intravenózním podávání. Asenapin má určitou afinitu ke tkáním obsahujícím melanin. Při testování *in vitro* však neměl fototoxické účinky. Kromě toho neodhalilo histopatologické vyšetření očí u psů, kterým byl chronicky podáván asenapin, žádné známky oční toxicity, což prokazuje chybění fototoxického rizika. Asenapin neprokázal genotoxické vlastnosti ani v jednom z testů. Ve studiích karcinogenity při podkožním podání u potkanů a myší nebylo pozorováno žádné zvýšení výskytu nádorů. V neklinických studiích byly pozorovány karcinogenní účinky pouze při expozicích považovaných za dostatečně vyšší, než je maximální expozice u člověka, což ukazuje na malý význam pro klinické použití.

Asenapin nenarušoval fertilitu u potkanů a nebyl teratogenní u potkanů a králíků. Embryotoxicita byla zjištěna v reprodukčních toxikologických studiích u potkanů a králíků. Asenapin vyvolal mírnou maternální toxicitu a mírné opoždění fetálního skeletálního vývoje. Po perorálním podání březím králíků během fáze organogeneze ovlivnil asenapin negativně tělesnou hmotnost při vysoké dávce 15 mg/kg podávané dvakrát

denně. Při této dávce se tělesná hmotnost plodu snížila. Při intravenózním podávání asenapinu březím králíkům, nebyly pozorovány žádné známky embryotoxicity. U potkanů byla pozorována embryofetální toxicita (nárůst post-implantačních ztrát, snížení fetální tělesné hmotnosti a zpožděná osifikace) po perorálním nebo intravenózním podání během fáze organogeneze nebo během gestace. Zvýšená neonatální mortalita byla pozorována u potomků samic potkanů, kterým byl asenapin podáván během gestace a laktace. Na základě „cross-fostering“ studie bylo zjištěno, že asenapinem indukované peri a postnatální ztráty jsou způsobeny poruchou mláďat spíše než změnou chování samic při kojení.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Želatina
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Odlupovací Al/Al blistry v krabičkách obsahujících 20, 60 nebo 100 sublingválních tablet v jednom balení.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. září 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 5. května 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (5 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sycrest 5 mg sublingvální tablety
asenapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje asenapinum 5 mg (ve formě asenapini maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 sublingválních tablet
60 sublingválních tablet
100 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Odlupovací blistr. Nedrťte, nežvýkejte ani nepolykejte.
Tabletu držte pod jazykem, dokud se nerozpustí.
Nejezte ani nepijte po dobu 10 minut po užití tablety.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/640/001 20 sublingválních tablet
EU/1/10/640/002 60 sublingválních tablet
EU/1/10/640/003 100 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sycrest 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (5 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sycrest 5 mg sublingvální tablety
asenapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA (10 mg)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sycrest 10 mg sublingvální tablety
asenapinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna sublingvální tableta obsahuje asenapinum 10 mg (ve formě asenapini maleas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 sublingválních tablet
60 sublingválních tablet
100 sublingválních tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Sublingvální podání.
Odlupovací blistr. Nedrťte, nežvýkejte ani nepolykejte.
Tabletu držte pod jazykem, dokud se nerozpustí.
Nejezte ani nepijte po dobu 10 minut po užití tablety.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/640/004 20 sublingválních tablet
EU/1/10/640/005 60 sublingválních tablet
EU/1/10/640/006 100 sublingválních tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Sycrest 10 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR (10 mg)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Sycrest 10 mg sublingvální tablety
asenapinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sycrest 5 mg sublingvální tablety Sycrest 10 mg sublingvální tablety asenapinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Sycrest a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sycrest užívat
3. Jak se přípravek Sycrest užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Sycrest uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Sycrest a k čemu se používá

Přípravek Sycrest obsahuje léčivou látku asenapin. Tento přípravek patří do skupiny léků označovaných jako antipsychotika. Sycrest se používá k léčbě středně těžkých až těžkých manických epizod souvisejících s bipolární poruchou typu I u dospělých. Antipsychotika ovlivňují chemické látky, které umožňují komunikaci mezi nervovými buňkami (neurotransmitery). Onemocnění, které postihuje mozek, jako je bipolární porucha I, může být způsobeno určitými chemickými látkami v mozku, jako jsou dopamin a serotonin, které jsou v nerovnováze a tyto nerovnováhy mohou způsobit některé příznaky, které se u Vás mohou vyskytnout. Přesný mechanismus účinku tohoto přípravku není znám, avšak předpokládá se, že upravuje rovnováhu těchto chemických látek.

Manické epizody související s bipolární poruchou I jsou onemocněním s příznaky, jako je pocit „povznesené nálady“ s nadbytkem energie, menší potřebou spánku, než je obvyklé, rychlou řečí s překotnými myšlenkami a někdy se závažnou podrážděností.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Sycrest užívat

Neužívejte přípravek Sycrest

Jestliže jste alergický(á) na asenapin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Sycrest se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Přípravek Sycrest nebyl hodnocený u starších pacientů s demencí. Avšak starší pacienti s demencí, kteří jsou léčeni jinými podobnými typy léků, mohou mít zvýšené riziko cévní mozkové příhody nebo úmrtí. Sycrest není schválen k léčbě starších pacientů s demencí a u této konkrétní skupiny pacientů se nedoporučuje jeho užívání.

Sycrest může způsobovat snížení krevního tlaku. V časných fázích léčby mohou někteří pacienti omdlít, zvláště při vstávání z polohy vleže nebo vsedě. Tato fáze obvykle odezní, ale pokud ne, kontaktujte svého ošetřujícího lékaře. Vaši dávku bude možná zapotřebí upravit.

Asenapin může způsobit ospalost, náhlý pokles krevního tlaku, když se postavíte, závratě a změny ve Vaší schopnosti pohybu a udržení rovnováhy, což může vést k pádům a následně ke zlomeninám, nebo jiným úrazům. Před předepsáním asenapinu mají být pacienti zhodnoceni vzhledem k riziku možného pádu.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví

- mimovolní rytmické pohyby jazyka, úst a obličeje. Může být nutné ukončit podávání přípravku Sycrest.
- horečka, závažná svalová ztuhlost, pocení nebo zhoršení stavu vědomí (porucha zvaná „neuroleptický maligní syndrom“). Může být nutná okamžitá léčba.

Dříve než začnete užívat přípravek Sycrest, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže u Vás někdy bylo diagnostikováno onemocnění, jehož příznaky zahrnují vysokou tělesnou teplotu a svalovou ztuhlost (také označované jako neuroleptický maligní syndrom)
- jestliže se u Vás někdy objevily abnormální pohyby jazyka nebo obličeje (tardivní dyskineze). Měl(a) byste vědět, že oba tyto stavy mohou být způsobeny tímto typem léků.
- jestliže máte onemocnění srdce nebo užíváte léky na srdeční onemocnění, které zvyšují náchylnost k nízkému krevnímu tlaku
- jestliže máte cukrovku nebo jste náchylní k cukrovce
- jestliže trpíte Parkinsonovou chorobou nebo demencí
- jestliže máte epilepsii (záchvaty)
- jestliže máte jakékoli potíže s polykáním (dysfagie)
- jestliže máte závažné jaterní obtíže. Pokud ano, neměl(a) byste přípravek Sycrest užívat
- jestliže máte potíže s udržováním tělesné teploty
- jestliže máte myšlenky na sebevraždu
- jestliže máte abnormálně vysoké hladiny prolaktinu v krvi (hyperprolaktinemii)

Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví některý z těchto stavů, protože může být nutno upravit dávku nebo chvíli sledovat Váš zdravotní stav. Také kontaktujte neprodleně svého lékaře, pokud se u Vás některý z těchto stavů objeví nebo se zhorší během léčby přípravkem Sycrest.

Děti a dospívající

Užívání přípravku Sycrest se u pacientů mladších 18 let nedoporučuje.

Další léčivé přípravky a přípravek Sycrest

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou snižovat nebo zvyšovat účinek přípravku Sycrest.

Pokud užíváte jiné léky, Sycrest by se měl užívat jako poslední.

Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud užíváte antidepresiva (zvláště fluvoxamin, paroxetin nebo fluoxetin), protože může být nutné změnit dávku přípravku Sycrest nebo dávku antidepresiva.

Měl(a) byste informovat svého lékaře, pokud užíváte léky na Parkinsonovu chorobu (například levodopu), protože tento přípravek může snižovat jejich účinek.

Protože přípravek Sycrest působí primárně v mozku, může dojít k vzájemnému ovlivnění s jinými léky (nebo alkoholem), které účinkují v mozku v důsledku doplňkového účinku na mozkové funkce.

Protože přípravek Sycrest může snižovat krevní tlak, opatrnosti je třeba při užívání přípravku Sycrest s jinými léky, které snižují krevní tlak.

Přípravek Sycrest s jídlem, pitím a alkoholem

Nejezte ani nepijte po dobu 10 minut po užití tohoto přípravku.

Při užívání tohoto přípravku byste se měl(a) vyhnout pití alkoholu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, a Váš lékař Vám nedoporučí jinak, neužívejte přípravek Sycrest. Pokud užíváte tento přípravek a otěhotníte nebo plánujete těhotenství, zeptejte se svého lékaře co nejdříve, zda můžete pokračovat v užívání přípravku Sycrest.

U novorozenců, jejichž matky užívaly Sycrest v posledním trimestru (posledních třech měsících těhotenství) se mohou vyskytnout tyto příznaky: třes, svalová ztuhlost a/nebo slabost, spavost, neklid, problémy s dýcháním a potíže s příjmem potravy. Pokud se u dítěte objeví kterýkoliv z těchto příznaků, prosím kontaktujte svého lékaře.

Během léčby přípravkem Sycrest nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sycrest může způsobit ospalost a útlum. Proto se před řízením vozidla nebo obsluhou strojů ujistěte, že Vaše koncentrace a bdělost nejsou ovlivněny.

3. Jak se přípravek Sycrest užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

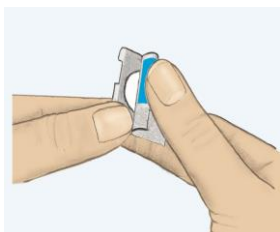
Doporučená dávka je jedna sublingvální tableta 5 mg nebo 10 mg dvakrát denně. Jedna dávka by měla být užitá ráno a jedna dávka by měla být užitá večer.

Pokyny pro použití

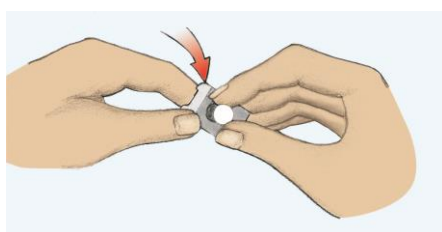
Sycrest je určen k sublingválnímu podání (tj. podává se pod jazyk).

Sycrest se nedoporučuje, pokud nejste schopen(schopna) užívat tabletu podle níže uvedeného popisu. Pokud nejste schopen(schopna) užívat tento přípravek podle níže uvedeného popisu, léčba u Vás možná nebude účinkovat.

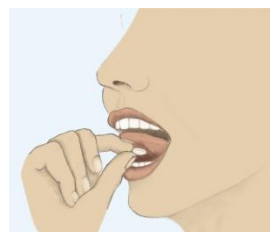
- Nevyjímejte sublingvální tabletu z blistru, dokud nejste připraven(a) ji užít.
- Při manipulaci s tabletou je nutné, abyste měl(a) suché ruce.
- Nevytlačujte tabletu z blistru. Blistr nestříhejte ani netrhejte.
- Odlepte barevné poutko (Obrázek 1).
- Opatrně vyjměte tabletu (Obrázek 2). Tabletou nedrtěte.
- Pro zajištění optimálního vstřebání vložte tabletu pod jazyk a počkejte, dokud se úplně nerozpustí (Obrázek 3). Tableta se rozpustí ve slinách během několika sekund.
- Tabletou nepolykejte nebo nežvýkejte.
- Nejezte ani nepijte po dobu 10 minut po užití tablety.



Obrázek 1



Obrázek 2



Obrázek 3

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sycrest, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) vyšší než předepsanou dávku přípravku Sycrest, kontaktujte ihned svého lékaře. Vezměte balení léku s sebou. V případě předávkování se můžete cítit spavý(á) nebo unavený(á) nebo u Vás může docházet k abnormálním tělesným pohybům, problémům se stáním a chůzí, můžete mít z důvodu nízkého krevního tlaku závratě a cítit se rozrušený(á) a zmatený(á).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sycrest

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokud zapomenete užít jednu dávku, užijte další dávku jako obvykle. Pokud zapomenete užít dvě nebo více dávek, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sycrest

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sycrest, účinky tohoto léku zmizí. Neměl(a) byste ukončit užívání tohoto léku, pokud Vám to neřekne Váš lékař, protože příznaky Vašeho onemocnění se mohou znovu objevit.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

U tohoto léku byly hlášeny závažné nežádoucí účinky. Pokud se u Vás objeví některé z následujících příznaků, vyhledejte okamžitě lékařskou pomoc,:

- alergické reakce (Obvykle zahrnují kombinaci projevů, jako jsou potíže s dýcháním nebo polykáním, oteklý obličej, rty, jazyk nebo hrdlo, kožní vyrážka, svědění a zvýšená tepová frekvence.)
- náhlé zvýšení tělesné teploty s pocením, rychlým srdečním tepem, závažnou ztuhlostí svalů, zmateností a kolísavým krevním tlakem, který může vést ke kómatu
- záškuby, křeče nebo záchvaty
- mdloby
- pády, které se mohou objevit jako následek jednoho nebo více nežádoucích účinků jako je: ospalost, náhlý pokles krevního tlaku, když se postavíte, závrať a změny ve Vaší schopnosti pohybu a udržení rovnováhy.

Neprodleně informujte svého lékaře, jestliže máte:

- známky zvýšené hladiny cukru v krvi, jako je nadměrná žízeň, hlad nebo močení, slabost nebo začátek zhoršování cukrovky
- kroutivé pohyby jazyka nebo jiné nekontrolované pohyby jazyka, úst, tváře nebo čelisti, které mohou přejít do rukou a nohou

Další nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s tímto lékem zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- úzkost
- ospalost

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- zvýšení tělesné hmotnosti
- zvýšení chuti k jídlu
- pomalé nebo trvalé svalové stahy
- neklid
- mimovolní svalové stahy
- pomalé pohyby, třes
- útlum
- závratě
- pocit na zvracení
- změna chuti
- znecitlivění jazyka nebo úst
- zvýšená tvorba slin (slintání)
- svalové napětí

- únava
- zvýšení hladiny jaterních bílkovin

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- abnormální svalové pohyby: soubor příznaků označovaných jako extrapyramidové symptomy (EPS), které mohou zahrnovat jeden nebo více následujících příznaků: abnormální pohyby svalů, jazyka nebo čelisti, pomalé nebo trvalé svalové stahy, svalové křeče, třes, abnormální pohyby očí, mimovolní svalové stahy, pomalé pohyby nebo neklid
- nepříjemné pocity v nohou (označované také jako syndrom neklidných nohou)
- potíže s řečí
- abnormální pomalá nebo rychlá srdeční činnost
- raménková blokáda (porucha srdečního rytmu)
- abnormální elektrokardiogram (prodloužení QT intervalu)
- nízký krevní tlak po postavení se
- nízký krevní tlak
- brnění jazyka nebo v ústech
- otok nebo bolest jazyka
- potíže při polykání
- vředy, bolestivost, zarudnutí, otoky a puchýře v ústech
- pohlavní dysfunkce
- nepravidelnost menstruačního cyklu

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1000 osob)

- změny v počtu bílých krvinek
- potíže se zaostřováním očí
- krevní sraženiny v cévách vedoucích do plic, způsobující bolest na hrudi a dechové potíže
- svalové onemocnění projevující se nevysvětleným pobolíváním a bolestmi
- zvětšení prsů u mužů
- vytékání mléka nebo tekutiny z prsů

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Sycrest uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a na krabičce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte tento přípravek v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sycrest obsahuje

- Léčivou látkou je asenapinum.

- Jedna sublingvální tableta přípravku Sycrest 5 mg obsahuje asenapinum 5 mg.
- Jedna sublingvální tableta přípravku Sycrest 10 mg obsahuje asenapinum 10 mg.
- Přesný obsah je uveden na Vašem balení tablet přípravku Sycrest.
- Pomocnými látkami jsou želatina a mannitol (E421).

Jak přípravek Sycrest vypadá a co obsahuje toto balení

5mg sublingvální tablety jsou kulaté, bílé až téměř bílé tablety označené „5“ na jedné straně.

10mg sublingvální tablety jsou kulaté, bílé až téměř bílé tablety označené „10“ na jedné straně.

Sublingvální tablety jsou dodávány v odlupovacích blistrech obsahujících 10 tablet. Balení může obsahovat 20, 60 nebo 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 277 051 010
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

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

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
dpoc.dk.is@organon.com

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

BIANEΞ 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 ehf.
Sími: +354 535 7000

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

Österreich

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

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 306 57 64
dpoc.poland@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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {měsíc/RRRR}.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.