

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 5 mg υπογλώσσια δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 5 mg ασεναπίνη (ως μηλεϊνική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο

Στρογγυλά, λευκά προς υπόλευκα, υπογλώσσια δισκία χαραγμένα με «5» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sycrest ενδείκνυται για τη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sycrest ως μονοθεραπεία είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα. Μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί και μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg δύο φορές την ημέρα με βάση την ατομική κλινική ανταπόκριση και ανοχή. Βλέπε παράγραφο 5.1. Για τη θεραπεία συνδυασμού συνιστάται μία δόση έναρξης των 5 mg δύο φορές την ημέρα. Με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή στον κάθε ασθενή, η δόση μπορεί να αυξάνεται σε 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία με την ασεναπίνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έχουν καθαρή κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η πιθανότητα αυξημένων επιπέδων ασεναπίνης στο πλάσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε ορισμένους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και συνιστάται προσοχή. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), παρατηρήθηκε μία 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη. Έτσι, το Sycrest δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία φαρμακοκινητική μελέτη και μία μικρής διάρκειας μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας 10 – 17 ετών) με μανιακά ή μεικτά επεισόδια σχετιζόμενα με διπολική διαταραχή I. Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό διερευνήθηκε σε μια 50 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη δοκιμή επέκτασης. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο δεν θα πρέπει να απομακρύνεται από την κυψέλη μέχρι τη λήψη. Τα χέρια θα πρέπει να είναι στεγνά κατά την επαφή με το δισκίο. Το δισκίο δεν θα πρέπει να πιέζεται από τη συσκευασία των δισκίων. Η συσκευασία των δισκίων δεν θα πρέπει να κόβεται ή να σκίζεται. Η χρωματιστή άκρη θα πρέπει να αποκολλάται και το δισκίο θα πρέπει να απομακρύνεται απαλά. Το δισκίο δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται.

Για να διασφαλιστεί βέλτιστη απορρόφηση, το υπογλώσσιο δισκίο Sycrest θα πρέπει να τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα μέχρι να διαλυθεί τελείως. Το δισκίο θα διαλυθεί με το σάλιο μέσα σε δευτερόλεπτα. Τα υπογλώσσια δισκία Sycrest δεν θα πρέπει να μασώνται ή να καταπίνονται. Η βρώση και η πόση θα πρέπει να αποφεύγονται για 10 λεπτά μετά τη χορήγηση.

Όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, το Sycrest θα πρέπει να λαμβάνεται τελευταίο.

Η θεραπεία με το Sycrest δεν συνιστάται σε ασθενείς που δεν μπορούν να συμμορφωθούν με τον τρόπο χορήγησης, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της ασεναπίνης όταν καταπίνεται είναι χαμηλή (< 2 % με μία μορφή πόσιμου δισκίου).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια που έχουν λάβει θεραπεία με αντιψυχωσικές ουσίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Το Sycrest δεν είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία των ασθενών με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτήν τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (ΝΚΣ), χαρακτηριζόμενο από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αυτόνομη αστάθεια, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης ορού, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ασεναπίνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του ΝΚΣ το Sycrest θα πρέπει να διακόπτεται.

Επιληπτικές κρίσεις

Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Συνεπώς, το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή έχουν καταστάσεις που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις.

Αυτοκτονία

Η πιθανότητα μίας απόπειρας αυτοκτονίας είναι έμφυτη στις ψυχωσικές ασθένειες και την διπολική διαταραχή και στενή παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία.

Ορθοστατική υπόταση

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και συγκοπή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας, πιθανόν αντικατοπτρίζοντας τις α1-αδρενεργικές ανταγωνιστικές ιδιότητές της. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις συγκοπής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sycrest. Το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ., καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμία, διαταραχές αγωγιμότητας), αγγειοεγκεφαλική νόσο, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ., αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Βραδυκινησία

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστή του υποδοχέα της ντοπαμίνης έχουν συσχετισθεί με την πρόκληση βραδυκινησίας που χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις βραδυκινησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Η έναρξη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων είναι ένας παράγοντας κινδύνου για βραδυκινησία. Εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας σε έναν ασθενή υπό αγωγή με Sycrest, θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας.

Υπερπρολακτιναιμία

Αυξήσεις στα επίπεδα προλακτίνης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με το Sycrest. Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν λίγες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τα μη φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης.

Διάστημα QT

Κλινικά συναφής παράταση του διαστήματος QT δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ασεναπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Sycrest συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT και σε ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί περιστασιακά υπεργλυκαιμία ή παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της άτυπης αντιψυχωσικής χρήσης και των διαταραχών στη γλυκόζη περιπλέκεται από την πιθανότητα ενός υποβάθρου αυξημένου κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή και της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στο γενικό πληθυσμό. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Δυσφαγία

Η δυσκινητικότητα του οισοφάγου και η εισρόφηση έχουν συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία. Περιπτώσεις δυσφαγίας αναφέρθηκαν περιστασιακά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Sycrest.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η διατάραξη της ικανότητας του σώματος να μειώνει τη βασική θερμοκρασία του σώματος έχει αποδοθεί στα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Από τις κλινικές δοκιμές, συμπεραίνεται ότι η κλινικά σχετική αρρυθμία της θερμοκρασίας του σώματος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ασεναπίνη. Συνιστάται κατάλληλη φροντίδα όταν συνταγογραφείται το Sycrest για ασθενείς οι οποίοι θα εμφανίσουν καταστάσεις που μπορεί να συνεισφέρουν σε μία αύξηση στη βασική θερμοκρασία

του σώματος, π.χ. επίπονη άσκηση, έκθεση σε υπερβολική ζέστη, ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων με αντιχολινεργική δράση ή υποκείμενη αφυδάτωση.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην ασεναπίνη αυξάνεται κατά 7 φορές σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Συνεπώς, το Sycrest δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Νόσος του Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι γιατροί θα πρέπει να ζυγίζουν τους κινδύνους έναντι των οφέλων όταν συνταγογραφούν Sycrest σε ασθενείς με νόσο του Parkinson ή άνοια με σωματία Lewy (DLB) καθώς και οι δύο ομάδες μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου καθώς επίσης και να έχουν μία αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, πτώση επιπέδου, ορθοστατική αστάθεια με συχνές πτώσεις, επιπλέον των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πτώσεις

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ζάλη και εξωπυραμιδικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε πτώσεις και κατά συνέπεια σε κατάγματα ή άλλες κακώσεις. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για πτώση θα πρέπει να αξιολογούνται πριν τη συνταγογράφηση ασεναπίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με δεδομένο τις πρωταρχικές επιπτώσεις της ασεναπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο κεντρικό σύστημα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν το αλκοόλ ενώ παίρνουν το Sycrest.

Δυνητικές επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Sycrest

Η ασεναπίνη καθαιρείται κυρίως μέσω άμεσης γλυκουρονιδίασης από το UGT1A4 και οξειδωτικού μεταβολισμού από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (κυριότερα του CYP1A2). Μελετήθηκαν οι δυνητικές επιδράσεις των αναστολέων και ένας επαγωγέας των οδών αρκετών από αυτά τα ένζυμα στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης, συγκεκριμένα της φλουβοξαμίνης (αναστολέας του CYP1A2), της παροξετίνης (αναστολέας του CYP2D6), της ιμιπραμίνης (αναστολέας του CYP1A2/2C19/3A4), της σιμετιδίνης (αναστολέας του CYP3A4/2D6/1A2), της καρβαμαζεπίνης (επαγωγέας του CYP3A4/1A2) και του βαλπροϊκού (αναστολέας του UGT). Εκτός από την φλουβοξαμίνη, κανένα από τα αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα δεν οδήγησε σε κλινικά σχετικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Κατά τη συνδυασμένη χορήγηση με μία εφάπαξ δόση ασεναπίνης 5 mg, τα 25 mg φλουβοξαμίνης δύο φορές την ημέρα οδήγησαν σε μία αύξηση κατά 29 % στην AUC της ασεναπίνης. Η πλήρης θεραπευτική δόση της φλουβοξαμίνης θα αναμενόταν να προκαλέσει μία μεγαλύτερη αύξηση στις συγκεντρώσεις της ασεναπίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η συγχορήγηση ασεναπίνης και φλουβοξαμίνης θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή.

Δυνητικές επιδράσεις του Sycrest σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Λόγω του α1-αδρενεργικού ανταγωνισμού του με ενδεχόμενη πρόκληση ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4), το Sycrest μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις ορισμένων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Η ασεναπίνη μπορεί να ανταγωνιστεί την επίδραση των αγωνιστών της λεβοντόπα και της ντοπαμίνης. Εάν αυτός ο συνδυασμός θεωρηθεί απαραίτητος, θα πρέπει να συνταγογραφηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση της κάθε θεραπείας.

Οι *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ασεναπίνη αναστέλλει ασθενώς το CYP2D6. Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης των φαρμάκων που ερευνούν τις επιδράσεις της αναστολής του CYP2D6 από την ασεναπίνη έδειξαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

- Μετά τη συγχορήγηση δεξτρομεθορφάνης και ασεναπίνης σε υγιή άτομα, μετρήθηκε ο λόγος δεξτρορφάνης/ δεξτρομεθορφάνης (DX/DM) ως δείκτης της δράσης του CYP2D6. Ως ένδειξη της αναστολής του CYP2D6, η θεραπεία με ασεναπίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα είχε σαν αποτέλεσμα μία μηδαμινή μείωση στο λόγο DX/DM σε 0,43. Στην ίδια μελέτη, η θεραπεία με παροξετίνη 20 mg την ημέρα μείωσε το λόγο DX/DM σε 0,032.
- Σε μία ξεχωριστή μελέτη, συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 75-mg μιπραμίνης με μία εφάπαξ δόση 5-mg ασεναπίνης δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις του μεταβολίτη δεσιπραμίνη στο πλάσμα (ένα υπόστρωμα του CYP2D6).
- Συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 20-mg παροξετίνης (ένα υπόστρωμα και αναστολέας του CYP2D6) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 5 mg ασεναπίνη δύο φορές την ημέρα σε 15 υγιείς άρρηνες είχε σαν αποτέλεσμα μία σχεδόν 2-πλάσια αύξηση στην έκθεση στην παροξετίνη.

In vivo η ασεναπίνη φαίνεται να είναι το πολύ ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Ωστόσο, η ασεναπίνη μπορεί να ενισχύσει τις ανασταλτικές επιδράσεις της παροξετίνης στο μεταβολισμό της. Συνεπώς, το Sycrest θα πρέπει να συγχορηγείται με προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι και υποστρώματα και αναστολείς του CYP2D6.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Sycrest σε έγκυες γυναίκες. Η ασεναπίνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα. Σε μελέτες σε ζώα εμφανίσθηκαν τοξικές επιπτώσεις στη μητέρα και το έμβρυο (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένου του Sycrest) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση σε νεογέννητα βρέφη. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα βρέφη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Το Sycrest δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός κι αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ασεναπίνη και μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ασεναπίνη απεκκρίθηκε στο γάλα των επίμυων κατά το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν η ασεναπίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Sycrest.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και καταστολή. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί σχετικά με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων μέχρι να είναι σχετικά σίγουροι ότι η θεραπεία με το Sycrest δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίστηκαν με την χρήση της ασεναπίνης σε κλινικές δοκιμές ήταν η υπνηλία και το άγχος. Σοβαρές αντιδράσεις

υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί. Άλλες σοβαρές ΑΕΦ αναφέρονται λεπτομερέστερα στην παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες εμφάνισης των ΑΕΦ που σχετίστηκαν με τη θεραπεία με ασεναπίνη παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας βασίζεται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Όλες οι ΑΕΦ παρατίθενται ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000, < 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ΑΕΦ παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργικές αντιδράσεις		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος αυξημένο Αυξημένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Δυστονία Ακαθυσία Δυσκινησία Παρκινσονισμός Καταστολή Ζάλη Δυσγευσία	Συγκοπή Επιληπτική κρίση Εξωπυραμιδική διαταραχή Δυσαρθρία Σύνδρομο ανήσυχων ποδών	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο	
Οφθαλμικές διαταραχές				Διαταραχή της προσαρμογής	
Καρδιακές διαταραχές			Φλεβοκομβική βραδυκαρδία Σκελικός αποκλεισμός Διάστημα QT ηλεκτροκαρδιο-γραφήματος παρατεταμένο Φλεβοκομβική ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές			Ορθοστατική υπόταση Υπόταση		
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Πνευμονική εμβολή	

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Υπαισθησία στόματος Ναυτία Υπερρέκκριση σιέλου	Διόγκωση γλώσσας Δυσφαγία Γλωσσοδυνία Παραισθησία στοματική Βλάβες του στοματικού βλενογόνου (εξελκώσεις, φλύκταινες και φλεγμονή)		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών					Πτώσεις*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκή ακαμψία		Ραβδομύλυση	
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκων των νεογνών (βλ. 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία Αμηνόρροια	Γυναικομαστία Γαλακτόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση			

* Δείτε υποπαράγραφο «Πτώσεις» παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Εξωπυραμидικά Συμπτώματα (ΕΠΣ)

Σε κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμидικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη ήταν υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο (15,4 % έναντι 11,0 %).

Από τις μικρής διάρκειας (6 εβδομάδες) δοκιμές σχιζοφρένειας φαίνεται να υπάρχει μία σχέση δόσης-ανταπόκρισης για την ακαθυσία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη και για τον παρκινσονισμό υπήρξε μία αυξητική τάση με τις υψηλότερες δόσεις.

Βάσει μιας μικρής μελέτης φαρμακοκινητικής, οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφανίστηκαν να είναι πιο ευαίσθητοι στη δυστονία με αρχική δοσολογία με ασεναπίνη, όταν δεν ακολουθήθηκε βαθμιαίο πρόγραμμα ανοδικής τιτλοδότησης (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίπτωση της δυστονίας σε παιδιατρικές

κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας μια βαθμιαία ανοδική τιτλοδότηση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε δοκιμές ενηλίκων.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στις συνδυασμένες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες δοκιμές σχιζοφρένειας και διπολικής μανίας σε ενήλικες, η μέση αλλαγή στο σωματικό βάρος για την ασεναπίνη ήταν 0,8 kg. Η αναλογία των ατόμων με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ αύξηση βάρους από την αρχική κατάσταση ως το τελικό σημείο) στις βραχυπρόθεσμες μελέτες σχιζοφρένειας ήταν 5,3 % για την ασεναπίνη συγκριτικά με 2,3 % για το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία των ατόμων με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ αύξηση βάρους από την αρχική κατάσταση ως το τελικό σημείο) στις βραχυπρόθεσμες, ευέλικτης δόσης μελέτες διπολικής μανίας ήταν 6,5 % για την ασεναπίνη συγκριτικά με 0,6 % για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια διάρκεια 3- εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, σταθερής δόσης δοκιμή αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με διπολική διαταραχή I, η μέση μεταβολή από την αρχική στην τελική τιμή σε βάρος για το εικονικό φάρμακο και την ασεναπίνη 2,5 mg, 5 mg, και 10 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 0,48, 1,72, 1,62 και 1,44 kg, αντίστοιχα. Η αναλογία των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή στην Ημέρα 21) ήταν 14,1 % για την ασεναπίνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, 8,9 % για την ασεναπίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως και 9,2 % για την ασεναπίνη 10 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το 1,1 % για το εικονικό φάρμακο. Στην μακροπρόθεσμη δοκιμή επέκτασης (50 εβδομάδες), ένα σύνολο 34,8% των ατόμων εμφάνισαν κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (π.χ. $\geq 7\%$ αύξηση στο σωματικό βάρος στο καταληκτικό σημείο). Συνολικά η μέση (SD) αύξηση βάρους στο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν 3,5 (5,76) kg.

Ορθοστατική υπόταση

Η συχνότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης σε ηλικιωμένα άτομα ήταν 4,1 % συγκριτικά με 0,3 % στον πληθυσμό στη δοκιμή συνδυασμένων φάσεων 2/3.

Πτώσεις

Πτώσεις μπορεί να συμβούν ως αποτέλεσμα μίας ή περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως οι ακόλουθες: Υπνηλία, Ορθοστατική υπόταση, Ζάλη, Εξωπυραμидικά συμπτώματα.

Ηπατικά ένζυμα

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, τρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική τρανσφεράση (AST) έχουν εμφανισθεί συχνά, ειδικά στις αρχές της θεραπείας.

Άλλα ευρήματα

Έχουν αναφερθεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις κάποιας υπερβάλλουσας επίπτωσης σχετικά με το τι αναμένεται σε ενηλίκους ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών.

Η ασεναπίνη έχει αναισθητικές ιδιότητες. Μπορεί να εμφανισθεί υπαισθησία στόματος και στοματική παραισθησία αμέσως μετά τη χορήγηση και συνήθως υποχωρεί μέσα σε 1 ώρα.

Έχουν υπάρξει αναφορές, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη, που συμπεριλαμβάνουν αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, διογκωμένη γλώσσα και διογκωμένο φάρυγγα (οίδημα φάρυγγα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασεναπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες εμπειρίες που εντοπίστηκαν στις δοκιμές παιδιατρικού διπολισμού και σχιζοφρένειας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές διπολισμού ενηλίκων και σχιζοφρένειας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$ και τουλάχιστον δύο φορές το ρυθμό του εικονικού φαρμάκου) που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή Ι ήταν υπνηλία, καταστολή, ζάλη, δυσγευσία, στοματική υπαισθησία, στοματική παραισθησία, ναυτία, αύξηση της όρεξης, κόπωση, και αύξηση σωματικού βάρους (βλ. *Αύξηση βάρους παραπάνω*).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναλογία ασθενών $\geq 5\%$ και τουλάχιστον δύο φορές το ρυθμό του εικονικού φαρμάκου) που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν υπνηλία, καταστολή, ακαθυσία, ζάλη, και στοματική υπαισθησία. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική υψηλότερη επίπτωση ασθενών με $\geq 7\%$ αύξηση του σωματικού βάρους (από την αρχική τιμή στο καταληκτικό σημείο), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,1%) για το Sycrest 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (9,5%) και για το Sycrest 5 mg δύο φορές ημερησίως (13,1%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα με ασεναπίνη. Οι εκτιμώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν ήταν μεταξύ 15 και 400 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν ξεκάθαρο εάν η ασεναπίνη ελήφθη υπογλώσσια. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν διέγερση και σύγχυση, ακαθυσία, στοματοπροσωπική δυστονία, καταστολή και ασυμπτωματικά ευρήματα στο ΗΚΓ (βραδυκαρδία, υπερκοιλιακά συμπλέγματα, καθυστέρηση ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας).

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες πληροφορίες για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Sycrest. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για το Sycrest. Η πιθανότητα εμπλοκής πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να εξετάζεται. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό πιθανών αρρυθμιών και η διαχείριση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, διατηρώντας επαρκή οξυγόνωση και αερισμό μέσω των αεραγωγών και διαχείριση των συμπτωμάτων. Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση θα πρέπει να θεραπεύονται με κατάλληλα μέτρα, όπως ενδοφλέβια υγρά και/ή συμπαθομιμητικούς παράγοντες (δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται επινεφρίνη και ντοπαμίνη, καθώς οι βήτα διεγέρσεις μπορεί να επιδεινώσουν την υπόταση με τη λογική ότι το Sycrest επάγει τον άλφα αποκλεισμό). Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμδικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίσει μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοτρόπα, αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AH05

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ασεναπίνης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, με βάση τη φαρμακολογία των υποδοχέων της, προτείνεται ότι η αποτελεσματικότητα της ασεναπίνης επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση μέσω ενός συνδυασμού ανταγωνιστικής δράσης στους υποδοχείς D2 και 5-HT_{2A}. Οι δράσεις σε άλλους υποδοχείς π.χ., 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃, και α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς, μπορεί επίσης να συνεισφέρει στις κλινικές επιδράσεις της ασεναπίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ασεναπίνη παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, και 5-HT₇ της σεροτονίνης, τους υποδοχείς D₂, D₃, D₄, και D₁ της ντοπαμίνης, τους α₁ και α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς, και τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης. Σε *in vitro* δοκιμασίες η ασεναπίνη δρα ως ανταγωνιστής σε αυτούς τους υποδοχείς. Η ασεναπίνη δεν έχει σημαντική συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινική αποτελεσματικότητα στη διπολική διαταραχή I

Η αποτελεσματικότητα της ασεναπίνης στη θεραπεία ενός DSM-IV μανιακού ή μικτού επεισοδίου διπολικής διαταραχής I με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά αξιολογήθηκε σε δύο παρόμοια σχεδιασμένες, διάρκειας 3 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ευέλικτης δόσης, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (ολανζαπίνη) δοκιμές μονοθεραπείας που αφορούσαν 488 και 489 ασθενείς, αντιστοίχως. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, 4η Έκδοση (DSM-IV) για διπολική διαταραχή I, τρέχοντα μανιακά επεισόδια (DSM-IV 296.4x), ή μεικτά (DSM-IV 296.6x) και είχαν βαθμολογία στην Κλίμακα Young Mania Rating Scale (Y-MRS) ≥ 20 στη φάση ελέγχου και στη βασική κατάσταση. Ασθενείς ταχείας εναλλαγής φάσεων εξαιρέθηκαν από αυτές τις μελέτες. Η ασεναπίνη εμφάνισε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων για 3 εβδομάδες. Οι σημειακές εκτιμήσεις [95 % CI] για την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στο τελικό σημείο στη YMRS χρησιμοποιώντας ανάλυση LOCF στις δύο μελέτες ήταν ως ακολούθως:

-11,5 [-13,0, -10,0] για την ασεναπίνη έναντι -7,8 [-10,0, -5,6] για το εικονικό φάρμακο και -10,8 [-12,3, -9,3] για την ασεναπίνη έναντι -5,5 [-7,5, -3,5] για το εικονικό φάρμακο.

Μία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ασεναπίνη και το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε όχι νωρίτερα από την ημέρα 2.

Ασθενείς από τις δύο πιλοτικές δοκιμές των 3 εβδομάδων μελετήθηκαν για επιπλέον 9 εβδομάδες σε μία δοκιμή επέκτασης. Σε αυτή τη δοκιμή εμφανίσθηκε διατήρηση της επίδρασης κατά τη διάρκεια του επεισοδίου μετά από 12 εβδομάδες τυχαιοποιημένης θεραπείας.

Σε μια διπλά τυφλή, σταθερής δόσης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 3 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε άτομα με διπολική διαταραχή I που βίωσαν ένα οξύ μανιακό ή μικτό επεισόδιο με 367 ασθενείς εκ των οποίων 126 έλαβαν εικονικό φάρμακο, 122 έλαβαν ασεναπίνη 5 mg δις ημερησίως (BID) και 119 έλαβαν ασεναπίνη 10 mg BID, η υπόθεση πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας επετεύχθη. Και οι δύο δόσεις ασεναπίνης (5 mg BID και 10 mg BID) ήταν ανώτερες ως προς το εικονικό φάρμακο και έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην αλλαγή από την βασική κατάσταση στο Y-MRS ολικό αποτέλεσμα στην Ημέρα 21 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Με βάση μια LOCF ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διαφορά στην μέση αλλαγή ελαχίστων τετραγώνων από την βασική κατάσταση έως την Ημέρα 21 στο Y-MRS ολικό αποτέλεσμα, μεταξύ της ασεναπίνης 5 mg BID και του εικονικού φαρμάκου ήταν -3,1 βαθμοί (95 % CI [-5,7, -0,5], p-value = 0,0183). Η διαφορά στην LS μέση αλλαγή από την βασική κατάσταση έως την Ημέρα 21 μεταξύ της ασεναπίνης 10 mg BID και του εικονικού φαρμάκου ήταν -3,0 βαθμοί (95 % CI [-5,6, -0,4], p-value = 0,0244). Μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ασεναπίνης και του εικονικού φαρμάκου φάνηκε ήδη από την ημέρα 2. Σε αυτή την βραχείας διάρκειας, σταθερής δόσης, ελεγχόμενη δοκιμή, δεν υπήρχαν στοιχεία για επιπρόσθετο όφελος με μια 10 mg δόση δις ημερησίως συγκριτικά με 5 mg δις ημερησίως.

Σε μία ελεγχόμενη από το εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων που αφορούσε 326 ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο διπολικής διαταραχής I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, οι οποίοι ήταν μερικώς μη ανταποκριθέντες στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό για 2 εβδομάδες στα θεραπευτικά επίπεδα στον ορό, η προσθήκη ασεναπίνης ως επικουρική θεραπεία οδήγησε σε ανώτερη αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό την εβδομάδα 3 (σημειακές εκτιμήσεις [95 % CI] για την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στο τελικό σημείο στο YMRS χρησιμοποιώντας ανάλυση LOCF ήταν -10,3 [-11,9, -8,8] για την ασεναπίνη και -7,9 [-9,4, -

6,4] για το εικονικό φάρμακο) και την εβδομάδα 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] για την ασεναπίνη και -9,3 [-11,8, -7,6] για το εικονικό φάρμακο) στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασεναπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sycrest εκτιμήθηκε σε 403 παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή I, οι οποίοι συμμετείχαν σε μια ενιαία, διάρκειας 3 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή δοκιμή, εκ των οποίων 302 ασθενείς έλαβαν Sycrest σε σταθερές δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 10 mg δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή και για τις τρεις δόσεις Sycrest στη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Διαβάθμισης Μανίας Νέων (YMRS), όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 21, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα ήταν δυνατόν να αποδειχθεί σε μια 50 εβδομάδων, μη ελεγχόμενη, ανοικτής επισήμανσης δοκιμή επέκτασης. Οι κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναγνωρίστηκαν στις παιδιατρικές δοκιμές ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις δοκιμές σε ενήλικες. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας στην αύξηση βάρους και στο λιπιδαιμικό προφίλ πλάσματος εμφανίστηκαν να είναι μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις δοκιμές ενηλίκων.

Η αποτελεσματικότητα του Sycrest δεν αποδείχθηκε σε μία 8-εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, σταθερής δόσης μελέτη σε 306 εφήβους ασθενείς, ηλικίας 12-17 ετών με σχιζοφρένεια σε δόσεις των 2,5 και 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι παιδιατρικές μελέτες με Sycrest διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Sycrest σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διπολική διαταραχή I (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την υπογλώσσια χορήγηση, η ασεναπίνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 0,5 με 1,5 ώρας. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υπογλώσσιας ασεναπίνης στα 5 mg είναι 35 %. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ασεναπίνης όταν καταπίνεται είναι χαμηλή (< 2 % με μία μορφή πόσιμου δισκίου). Η πρόσληψη νερού αρκετά (2 ή 5) λεπτά μετά τη χορήγηση της ασεναπίνης οδήγησε σε μείωση (19 % και 10 %, αντιστοίχως) της έκθεσης στην ασεναπίνη. Συνεπώς, η βρώση και η πόση θα πρέπει να αποφεύγεται για 10 λεπτά μετά τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ασεναπίνη κατανέμεται ταχέως και έχει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 20-25 l/kg), φανερώνοντας εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Η ασεναπίνη δεσμεύεται ισχυρά (95 %) στις πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της αλβουμίνης και της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης.

Βιομετασχηματισμός

Η ασεναπίνη μεταβολίζεται εκτενώς. Η άμεση γλυκουρονιδίαση (που επιτυγχάνεται με μεσολάβηση του UGT1A4) και η οξειδωση και η απομεθυλίωση που επιτυγχάνονται με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 (πρωτίστως του CYP1A2, με συνεισφορές του 2D6 και του 3A4) είναι οι πρωταρχικές μεταβολικές οδοί για την ασεναπίνη. Σε μία *in vivo* μελέτη σε ανθρώπους με ραδιοεπισημασμένη ασεναπίνη, το κυρίαρχο σχετιζόμενο με φάρμακο συστατικό στο πλάσμα ήταν η N⁺-γλυκουρονιδιωμένη ασεναπίνη, άλλα περιλαμβάνουν N-δυσμεθυλασεναπίνη, N-καρβάμυλο γλυκουρονιδιωμένη N-δυσμεθυλασεναπίνη και μη μεταβληθείσα ασεναπίνη σε μικρότερες ποσότητες. Η δράση του Sycrest οφείλεται πρωτίστως στο μητρικό μόριο.

Η ασεναπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η ασεναπίνη δεν προκαλεί επαγωγή των δράσεων του CYP1A2 ή CYP3A4 σε υπό καλλιέργεια ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Η συγχρόνηση της ασεναπίνης με γνωστούς αναστολείς, επαγωγείς ή υποστρώματα αυτών των μεταβολικών οδών έχει μελετηθεί σε αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η ασεναπίνη είναι ένα μόριο, με μία κάθαρση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της τάξεως των 52 l/h. Σε μία μελέτη ισορροπίας μάζας, η πλειοψηφία της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (περίπου 50 %) και τα κόπρανα (περίπου 40 %), με μόνο μία μικρή ποσότητα να απεκκρίνεται στα κόπρανα (5-16 %) ως μη μεταβληθείσα ένωση. Μετά από μία αρχική πιο σύντομη φάση κατανομής, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ασεναπίνης είναι περίπου 24 h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Αυξάνοντας τη δόση από 5 σε 10 mg δύο φορές την ημέρα (μία διπλάσια αύξηση) έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερες από γραμμικές (1,7 φορές) αυξήσεις και στο μέγεθος της έκθεσης και στη μέγιστη συγκέντρωση. Η μικρότερη από την αναλογική αύξηση της C_{max} και της AUC με τη δόση μπορεί να αποδοθεί σε περιορισμούς στην ικανότητα απορρόφησης από το βλεννογόνο του στόματος μετά την υπογλώσσια χορήγηση.

Κατά τη διάρκεια δοσολογίας δύο φορές την ημέρα, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών. Συνολικά, η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης στη σταθερή κατάσταση είναι παρόμοια με τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία και άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), παρατηρήθηκε μία αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη κατά 7 φορές (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης μετά από μία εφάπαξ δόση ασεναπίνης των 5 mg ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας και άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχει εμπειρία με την ασεναπίνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας μεταξύ 65 και 85 ετών), η έκθεση στην ασεναπίνη είναι περίπου 30 % υψηλότερη από ότι στους νεότερους ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά και έφηβοι)

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη χρησιμοποιώντας αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία, στο δοσολογικό επίπεδο των 5 mg δύο φορές την ημέρα, η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως 17 ετών, συμπεριλαμβανομένων) είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ενήλικες. Στους εφήβους, η δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα δεν οδήγησε σε αυξημένη έκθεση συγκριτικά με τα 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε μία δεύτερη φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία, η δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα σε ένα παιδιατρικό πληθυσμό (10 έως 17 ετών, συμπεριλαμβανομένων) οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση ανάλογη της δόσης, αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη, συγκριτικά με τα 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχουν στοιχεία διαφορών σχετιζόμενων με το φύλο στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Φυλή

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, δεν βρέθηκαν κλινικά συναφείς επιδράσεις της φυλής στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Κατάσταση καπνίσματος

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι το κάπνισμα, που επάγει το CYP1A2, δεν έχει επίδραση στην κάθαρση της ασεναπίνης. Σε μία αποκλειστική μελέτη, το κάπνισμα ταυτόχρονα με τη χορήγηση μίας εφάπαξ υπογλώσσιας δόσης 5 mg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους έδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις περιοριστικές της δόσης, όπως καταστολή. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν επιδράσεις που επιτυγχάνονται με τη διαμεσολάβηση της προλακτίνης στους μαστικούς αδένες και διαταραχές του καταμήνιου κύκλου. Στους σκύλους υψηλές δόσεις από του στόματος οδήγησαν σε ηπατοτοξικότητα η οποία δεν παρατηρήθηκε μετά από χρόνια ενδοφλέβια χορήγηση. Η ασεναπίνη έχει κάποια συγγένεια με τους ιστούς που περιέχουν μελανίνη. Ωστόσο, όταν ελέγχθηκε *in vitro* ήταν απαλλαγμένη από φωτοτοξικότητα. Επιπλέον, ιστοπαθολογική εξέταση των ματιών από σκύλους που έλαβαν χρόνια θεραπεία με ασεναπίνη δεν αποκάλυψε κάποια σημεία οφθαλμικής τοξικότητας, φανερώνοντας την απουσία φωτοτοξικού κινδύνου. Η ασεναπίνη δεν ήταν γονοτοξική σε ένα σύνολο εξετάσεων. Σε μελέτες υποδόριας καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντίκια, δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η ασεναπίνη δεν προκάλεσε δυσλειτουργία της γονιμότητας στους επίμυες και δεν ήταν τερατογόνος στους επίμυες και τα κουνέλια. Βρέθηκε εμβρυοτοξικότητα σε τοξικολογικές μελέτες για την αναπαραγωγή με χρήση επίμυων και κουνελιών. Η ασεναπίνη προκάλεσε ήπια μητρική τοξικότητα και ελαφριά καθυστέρηση της ανάπτυξης του σκελετού του εμβρύου. Μετά την από στόματος χορήγηση σε έγκυα κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης, η ασεναπίνη επηρέασε δυσμενώς το σωματικό βάρος στην υψηλή δόση των 15 mg.kg⁻¹ δύο φορές την ημέρα. Σε αυτήν τη δόση το σωματικό βάρος του εμβρύου μειώθηκε. Όταν η ασεναπίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε έγκυα κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν σημεία εμβρυοτοξικότητας. Στους επίμυες, παρατηρήθηκε εμβρυοβρεφική τοξικότητα (αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, μειωμένα σωματικά βάρη εμβρύων και όσιμη οστεοποίηση) μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κατά την οργανογένεση ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών μεταξύ των απογόνων των θηλυκών επίμυων που έλαβαν θεραπεία κατά την κύηση και τη γαλουχία. Από μία μελέτη διασταυρούμενης αναδοχής εξήχθη το συμπέρασμα ότι η ασεναπίνη ενεργοποίησε τις περι- και μεταγεννητικές απώλειες οι οποίες προκαλούνται από δυσλειτουργία των νεογνών παρά από μεταβολή της θηλαστικής συμπεριφοράς των μητέρων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ζελατίνη

Μαννιτόλη (E421)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αποκολλούμενο αλουμίνιο/κυψέλες αλουμινίου σε κουτιά των 20, 60 ή 100 υπογλώσσιων δισκίων ανά κουτί.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Σεπτεμβρίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 10 mg υπογλώσσια δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 10 mg ασεναπίνη (ως μηλεϊνική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υπογλώσσιο δισκίο

Στρογγυλά, λευκά προς υπόλευκα, υπογλώσσια δισκία χαραγμένα με «10» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sycrest ενδείκνυται για τη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με διπολική διαταραχή I στους ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Sycrest ως μονοθεραπεία είναι 5 mg δύο φορές την ημέρα. Μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί και μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ. Η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg δύο φορές την ημέρα με βάση την κλινική απόκριση και την ανοχή. Βλέπε παράγραφο 5.1. Για τη θεραπεία συνδυασμού συνιστάται μία δόση έναρξης των 5 mg δύο φορές την ημέρα. Με βάση την κλινική ανταπόκριση και ανοχή στον κάθε ασθενή, η δόση μπορεί να αυξάνεται σε 10 mg δύο φορές την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους. Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχει εμπειρία με την ασεναπίνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία που έχουν καθαρή κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Η πιθανότητα αυξημένων επιπέδων ασεναπίνης στο πλάσμα δεν μπορεί να αποκλεισθεί σε ορισμένους ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και συνιστάται προσοχή. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), παρατηρήθηκε μία 7-πλάσια αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη. Έτσι, το Sycrest δεν συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μία φαρμακοκινητική μελέτη και μία μικρής διάρκειας μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας πραγματοποιήθηκαν σε παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας 10 – 17 ετών) με μανιακά ή μεικτά επεισόδια σχετιζόμενα με διπολική διαταραχή I. Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια σε αυτόν τον πληθυσμό διερευνήθηκε σε μια 50 εβδομάδων, ανοικτής επισήμανσης, μη ελεγχόμενη δοκιμή επέκτασης. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Το δισκίο δεν θα πρέπει να απομακρύνεται από την κυψέλη μέχρι τη λήψη. Τα χέρια θα πρέπει να είναι στεγνά κατά την επαφή με το δισκίο. Το δισκίο δεν θα πρέπει να πιέζεται από τη συσκευασία των δισκίων. Η συσκευασία των δισκίων δεν θα πρέπει να κόβεται ή να σκίζεται. Η χρωματιστή άκρη θα πρέπει να αποκολλάται και το δισκίο θα πρέπει να απομακρύνεται απαλά. Το δισκίο δεν θα πρέπει να θρυμματίζεται.

Για να διασφαλιστεί βέλτιστη απορρόφηση, το υπογλώσσιο δισκίο Sycrest θα πρέπει να τοποθετείται κάτω από τη γλώσσα μέχρι να διαλυθεί τελείως. Το δισκίο θα διαλυθεί με το σάλιο μέσα σε δευτερόλεπτα. Τα υπογλώσσια δισκία Sycrest δεν θα πρέπει να μασώνται ή να καταπίνονται. Η βρώση και η πόση θα πρέπει να αποφεύγονται για 10 λεπτά μετά τη χορήγηση. Όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, το Sycrest θα πρέπει να λαμβάνεται τελευταίο.

Η θεραπεία με το Sycrest δεν συνιστάται σε ασθενείς που δεν μπορούν να συμμορφωθούν με τον τρόπο χορήγησης, καθώς η βιοδιαθεσιμότητα της ασεναπίνης όταν καταπίνεται είναι χαμηλή (< 2 % με μία μορφή πόσιμου δισκίου).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια που έχουν λάβει θεραπεία με αντιψυχωσικές ουσίες βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Το Sycrest δεν είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία των ασθενών με ψύχωση σχετιζόμενη με άνοια και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτήν τη συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (ΝΚΣ), χαρακτηριζόμενο από υπερθερμία, μυϊκή ακαμψία, αυτόνομη αστάθεια, μεταβληθείσα συνείδηση και αυξημένα επίπεδα κρεατινοφωσφοκινάσης ορού, έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται με τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της ασεναπίνης. Επιπρόσθετα κλινικά σημεία πιθανώς περιλαμβάνουν μυοσφαιρινουρία (ραβδομύλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του ΝΚΣ το Sycrest θα πρέπει να διακόπτεται.

Επιληπτικές κρίσεις

Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Συνεπώς, το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων ή έχουν καταστάσεις που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις.

Αυτοκτονία

Η πιθανότητα μίας απόπειρας αυτοκτονίας είναι έμφυτη στις ψυχωσικές ασθένειες και την διπολική διαταραχή και στενή παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνοδεύει τη θεραπεία.

Ορθοστατική υπόταση

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει ορθοστατική υπόταση και συγκοπή, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας, πιθανόν αντικατοπτρίζοντας τις α1-αδρενεργικές ανταγωνιστικές ιδιότητές της. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.8). Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις συγκοπής κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sycrest. Το Sycrest θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (π.χ., καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ισχαιμία, διαταραχές αγωγιμότητας), αγγειοεγκεφαλική νόσο, ή καταστάσεις που προδιαθέτουν τον ασθενή σε υπόταση (π.χ., αφυδάτωση και υποογκαιμία).

Βραδυκινησία

Τα φαρμακευτικά προϊόντα με ιδιότητες ανταγωνιστή του υποδοχέα της ντοπαμίνης έχουν συσχετισθεί με την πρόκληση βραδυκινησίας που χαρακτηρίζεται από ρυθμικές, ακούσιες κινήσεις, κυρίως της γλώσσας και/ή του προσώπου. Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν περιστασιακά περιπτώσεις βραδυκινησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Η έναρξη εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων είναι ένας παράγοντας κινδύνου για βραδυκινησία. Εάν εμφανισθούν σημεία και συμπτώματα βραδυκινησίας σε έναν ασθενή υπό αγωγή με Sycrest, θα πρέπει να εξετάζεται διακοπή της θεραπείας.

Υπερπρολακτιναιμία

Αυξήσεις στα επίπεδα προλακτίνης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με το Sycrest. Στις κλινικές δοκιμές, αναφέρθηκαν λίγες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τα μη φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης.

Διάστημα QT

Κλινικά συναφής παράταση του διαστήματος QT δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ασεναπίνη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Sycrest συνταγογραφείται σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή οικογενειακό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT και σε ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θεωρείται ότι παρατείνουν το διάστημα QT.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί περιστασιακά υπεργλυκαιμία ή παρόξυνση προϋπάρχοντος διαβήτη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ασεναπίνη. Η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ της άτυπης αντιψυχωσικής χρήσης και των διαταραχών στη γλυκόζη περιπλέκεται από την πιθανότητα ενός υποβάθρου αυξημένου κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή διπολική διαταραχή και της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στο γενικό πληθυσμό. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση σε διαβητικούς ασθενείς και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη.

Δυσφαγία

Η δυσκινητικότητα του οισοφάγου και η εισρόφηση έχουν συσχετισθεί με την αντιψυχωσική θεραπεία. Περιπτώσεις δυσφαγίας αναφέρθηκαν περιστασιακά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Sycrest.

Ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος

Η διατάραξη της ικανότητας του σώματος να μειώνει τη βασική θερμοκρασία του σώματος έχει αποδοθεί στα αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα. Από τις κλινικές δοκιμές, συμπεραίνεται ότι η κλινικά σχετική αρρυθμία της θερμοκρασίας του σώματος δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ασεναπίνη. Συνιστάται κατάλληλη φροντίδα όταν συνταγογραφείται το Sycrest για ασθενείς οι οποίοι θα εμφανίσουν καταστάσεις που μπορεί να συνεισφέρουν σε μία αύξηση στη βασική θερμοκρασία του σώματος, π.χ. επίπονη άσκηση, έκθεση σε υπερβολική ζέστη, ταυτόχρονη λήψη φαρμακευτικών προϊόντων με αντιχολινεργική δράση ή υποκείμενη αφυδάτωση.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Η έκθεση στην ασεναπίνη αυξάνεται κατά 7 φορές σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C). Συνεπώς, το Sycrest δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Νόσος του Parkinson και άνοια με σωματία Lewy

Οι γιατροί θα πρέπει να ζητούν τους κινδύνους έναντι των οφελών όταν συνταγογραφούν Sycrest σε ασθενείς με νόσο του Parkinson ή άνοια με σωματία Lewy (DLB) καθώς και οι δύο ομάδες μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου καθώς επίσης και να έχουν μία αυξημένη ευαισθησία στα αντιψυχωσικά. Οι εκδηλώσεις αυτής της αυξημένης ευαισθησίας μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, πτώση επιπέδου, ορθοστατική αστάθεια με συχνές πτώσεις, επιπλέον των εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων.

Πτώσεις

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, ζάλη και εξωπυραμιδικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε πτώσεις και κατά συνέπεια σε κατάγματα ή άλλες κακώσεις. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για πτώση θα πρέπει να αξιολογούνται πριν τη συνταγογράφηση ασεναπίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Με δεδομένο τις πρωταρχικές επιπτώσεις της ασεναπίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.8), θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που δρουν στο κεντρικό σύστημα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται να αποφεύγουν το αλκοόλ ενώ παίρνουν το Sycrest.

Δυνητικές επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Sycrest

Η ασεναπίνη καθαίρεται κυρίως μέσω άμεσης γλυκουρονιδίασης από το UGT1A4 και οξειδωτικού μεταβολισμού από τα ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450 (κυριότερα του CYP1A2). Μελετήθηκαν οι δυνητικές επιδράσεις των αναστολέων και ένας επαγωγέας των οδών αρκετών από αυτά τα ένζυμα στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης, συγκεκριμένα της φλουβοξαμίνης (αναστολέας του CYP1A2), της παροξετίνης (αναστολέας του CYP2D6), της ιμιπραμίνης (αναστολέας του CYP1A2/2C19/3A4), της σιμετιδίνης (αναστολέας του CYP3A4/2D6/1A2), της καρβαμαζεπίνης (επαγωγέας του CYP3A4/1A2) και του βαλπροϊκού (αναστολέας του UGT). Εκτός από την φλουβοξαμίνη, κανένα από τα αλληλεπιδρώντα φαρμακευτικά προϊόντα δεν οδήγησε σε κλινικά σχετικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Κατά τη συνδυασμένη χορήγηση με μία εφάπαξ δόση ασεναπίνης 5 mg, τα 25 mg φλουβοξαμίνης δύο φορές την ημέρα οδήγησαν σε μία αύξηση κατά 29 % στην AUC της ασεναπίνης. Η πλήρης θεραπευτική δόση της φλουβοξαμίνης θα αναμενόταν να προκαλέσει μία μεγαλύτερη αύξηση στις συγκεντρώσεις της ασεναπίνης στο πλάσμα. Συνεπώς, η συγχορήγηση ασεναπίνης και φλουβοξαμίνης θα πρέπει να προσεγγίζεται με προσοχή.

Δυνητικές επιδράσεις του Sycrest σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Λόγω του α1-αδρενεργικού ανταγωνισμού του με ενδεχόμενη πρόκληση ορθοστατικής υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4), το Sycrest μπορεί να ενισχύσει τις επιδράσεις ορισμένων αντιυπερτασικών παραγόντων.

Η ασεναπίνη μπορεί να ανταγωνιστεί την επίδραση των αγωνιστών της λεβοντόπα και της ντοπαμίνης. Εάν αυτός ο συνδυασμός θεωρηθεί απαραίτητος, θα πρέπει να συνταγογραφηθεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση της κάθε θεραπείας.

Οι *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η ασεναπίνη αναστέλλει ασθενώς το CYP2D6. Κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης των φαρμάκων που ερευνούν τις επιδράσεις της αναστολής του CYP2D6 από την ασεναπίνη έδειξαν τα παρακάτω αποτελέσματα:

- Μετά τη συγχορήγηση δεξτρομεθορφάνης και ασεναπίνης σε υγιή άτομα, μετρήθηκε ο λόγος δεξτρορφάνης/ δεξτρομεθορφάνης (DX/DM) ως δείκτης της δράσης του CYP2D6. Ως ένδειξη της αναστολής του CYP2D6, η θεραπεία με ασεναπίνη 5 mg δύο φορές την ημέρα είχε σαν αποτέλεσμα μία μηδαμινή μείωση στο λόγο DX/DM σε 0,43. Στην ίδια μελέτη, η θεραπεία με παροξετίνη 20 mg την ημέρα μείωσε το λόγο DX/DM σε 0,032.
- Σε μία ξεχωριστή μελέτη, συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 75-mg ιμιπραμίνης με μία εφάπαξ δόση 5-mg ασεναπίνης δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις του μεταβολίτη δεσιπραμίνη στο πλάσμα (ένα υπόστρωμα του CYP2D6).
- Συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 20-mg παροξετίνης (ένα υπόστρωμα και αναστολέας του CYP2D6) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με 5 mg ασεναπίνη δύο φορές την ημέρα σε 15 υγιείς άρρηνες είχε σαν αποτέλεσμα μία σχεδόν 2-πλάσια αύξηση στην έκθεση στην παροξετίνη.

In vivo η ασεναπίνη φαίνεται να είναι το πολύ ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Ωστόσο, η ασεναπίνη μπορεί να ενισχύσει τις ανασταλτικές επιδράσεις της παροξετίνης στο μεταβολισμό της.

Συνεπώς, το Sycrest θα πρέπει να συγχορηγείται με προσοχή με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι και υποστρώματα και αναστολείς του CYP2D6.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Sycrest σε έγκυες γυναίκες. Η ασεναπίνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα. Σε μελέτες σε ζώα εμφανίσθηκαν τοξικές επιπτώσεις στη μητέρα και το έμβryo (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα νεογέννητα βρέφη που εκτίθενται σε αντιψυχωσικά (περιλαμβανομένου του Sycrest) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων περιλαμβανομένων των εξωπυραμιδικών και/ή συμπτωμάτων απόσυρσης που μπορεί να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπερτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση σε νεογέννητα βρέφη. Κατά συνέπεια, τα νεογέννητα βρέφη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Το Sycrest δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός κι αν η κλινική κατάσταση της γυναίκας απαιτεί θεραπεία με ασεναπίνη και μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβryo.

Θηλασμός

Η ασεναπίνη απεκκρίθηκε στο γάλα των επίμυων κατά το θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν η ασεναπίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με Sycrest.

Γονιμότητα

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα σε μη κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία και καταστολή. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί σχετικά με την οδήγηση και το χειρισμό μηχανημάτων, μέχρι να είναι σχετικά σίγουροι ότι η θεραπεία με το Sycrest δεν τους επηρεάζει δυσμενώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη της εικόνας ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου (ΑΕΦ) που σχετίστηκαν με την χρήση της ασεναπίνης σε κλινικές δοκιμές ήταν η υπνηλία και το άγχος. Σοβαρές αντιδράσεις

υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί. Άλλες σοβαρές ΑΕΦ αναφέρονται λεπτομερέστερα στην παράγραφο 4.4.

Κατάλογος ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες εμφάνισης των ΑΕΦ που σχετίστηκαν με τη θεραπεία με ασεναπίνη παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα. Ο πίνακας βασίζεται σε ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών και/ή κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Όλες οι ΑΕΦ παρατίθενται ανά οργανικό σύστημα και συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100, < 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000, < 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ΑΕΦ παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος				Ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αλλεργικές αντιδράσεις		
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		Σωματικό βάρος αυξημένο Αυξημένη όρεξη	Υπεργλυκαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος				
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Υπνηλία	Δυστονία Ακαθυσία Δυσκινησία Παρκινσονισμός Καταστολή Ζάλη Δυσγευσία	Συγκοπή Επιληπτική κρίση Εξωπυραμидική διαταραχή Δυσαρθρία Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο	
Οφθαλμικές διαταραχές				Διαταραχή της προσαρμογής	
Καρδιακές διαταραχές			Φλεβοκομβική βραδυκαρδία Σκελικός αποκλεισμός Διάστημα QT ηλεκτροκαρδιογραφίματος παρατεταμένο Φλεβοκομβική ταχυκαρδία		
Αγγειακές διαταραχές			Ορθοστατική υπόταση Υπόταση		

Κατηγορία / οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				Πνευμονική εμβολή	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος		Υπαισθησία στόματος Ναυτία Υπερέκκριση σιέλου	Διόγκωση γλώσσας Δυσφαγία Γλωσσοδυνία Παραίσθησία στοματική Βλάβες του στοματικού βλεννογόνου (εξελκώσεις, φλύκταινες και φλεγμονή)		
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη			
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών					Πτώσεις*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Μυϊκή ακαμψία		Ραβδομύολυση	
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου					Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλ. 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Σεξουαλική δυσλειτουργία Αμηνόρροια	Γυναικομαστία Γαλακτόρροια	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Κόπωση			

* Δείτε υποπαραγράφο «Πτώσεις» παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Εξωπυραμιδικά Συμπτώματα (ΕΠΣ)

Σε κλινικές δοκιμές, η συχνότητα εμφάνισης εξωπυραμιδικών συμπτωμάτων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη ήταν υψηλότερη από το εικονικό φάρμακο (15,4 % έναντι 11,0 %).

Από τις μικρής διάρκειας (6 εβδομάδες) δοκιμές σχιζοφρένειας φαίνεται να υπάρχει μία σχέση δόσης-ανταπόκρισης για την ακαθυσία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη και για τον παρκινσονισμό υπήρξε μία αυξητική τάση με τις υψηλότερες δόσεις.

Βάσει μιας μικρής μελέτης φαρμακοκινητικής, οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφανίστηκαν να είναι πιο ευαίσθητοι στη δυστονία με αρχική δοσολογία με ασεναπίνη, όταν δεν ακολουθήθηκε βαθμιαίο πρόγραμμα ανοδικής τιτλοδότησης (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίπτωση της δυστονίας σε παιδιατρικές κλινικές δοκιμές χρησιμοποιώντας μια βαθμιαία ανοδική τιτλοδότηση ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρείται σε δοκιμές ενηλίκων.

Αύξηση σωματικού βάρους

Στις συνδυασμένες βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες δοκιμές σχιζοφρένειας και διπολικής μανίας σε ενήλικες, η μέση αλλαγή στο σωματικό βάρος για την ασεναπίνη ήταν 0,8 kg. Η αναλογία των ατόμων με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ αύξηση βάρους από την αρχική κατάσταση ως το τελικό σημείο) στις βραχυπρόθεσμες ευέλικτης δόσης μελέτες σχιζοφρένειας ήταν 5,3 % για την ασεναπίνη συγκριτικά με 2,3 % για το εικονικό φάρμακο. Η αναλογία των ατόμων με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ αύξηση βάρους από την αρχική κατάσταση ως το τελικό σημείο) στις βραχυπρόθεσμες μελέτες διπολικής μανίας ήταν 6,5 % για την ασεναπίνη συγκριτικά με 0,6 % για το εικονικό φάρμακο.

Σε μια διάρκειας 3-εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, σταθερής δόσης δοκιμή αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 10 έως 17 ετών με διπολική διαταραχή I, η μέση μεταβολή από την αρχική στην τελική τιμή σε βάρος για το εικονικό φάρμακο και την ασεναπίνη 2,5 mg, 5 mg, και 10 mg δύο φορές ημερησίως, ήταν 0,48, 1,72, 1,62 και 1,44 kg, αντίστοιχα. Η αναλογία των ασθενών με κλινικά σημαντική αύξηση βάρους ($\geq 7\%$ του σωματικού βάρους από την αρχική τιμή στην Ημέρα 21) ήταν 14,1 % για την ασεναπίνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως, 8,9 % για την ασεναπίνη 5 mg δύο φορές ημερησίως και 9,2 % για την ασεναπίνη 10 mg δύο φορές ημερησίως, σε σύγκριση με το 1,1 % για το εικονικό φάρμακο. Στην μακροπρόθεσμη δοκιμή επέκτασης (50 εβδομάδες), ένα σύνολο 34,8% των ατόμων εμφάνισαν κλινικά σημαντική αύξηση βάρους (π.χ. $\geq 7\%$ αύξηση στο σωματικό βάρος στο καταληκτικό σημείο). Συνολικά η μέση (SD) αύξηση βάρους στο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν 3,5 (5,76) kg.

Ορθοστατική υπόταση

Η συχνότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης σε ηλικιωμένα άτομα ήταν 4,1 % συγκριτικά με 0,3 % στον πληθυσμό στη δοκιμή συνδυασμένων φάσεων 2/3.

Πτώσεις

Πτώσεις μπορεί να συμβούν ως αποτέλεσμα μίας ή περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως οι ακόλουθες: Υπνηλία, Ορθοστατική υπόταση, Ζάλη, Εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Ηπατικά ένζυμα

Παροδικές, ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών, τρανσφεράση της αλανίνης (ALT), ασπαρτική τρανσφεράση (AST) έχουν εμφανισθεί συχνά, ειδικά στις αρχές της θεραπείας.

Άλλα ευρήματα

Έχουν αναφερθεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις κάποιας υπερβάλλουσας επίπτωσης σχετικά με το τι αναμένεται σε ενηλίκους ηλικίας μεταξύ 18 και 65 ετών.

Η ασεναπίνη έχει αναισθητικές ιδιότητες. Μπορεί να εμφανισθεί υπαισθησία στόματος και στοματική παραισθησία αμέσως μετά τη χορήγηση και συνήθως υποχωρεί μέσα σε 1 ώρα.

Έχουν υπάρξει αναφορές, μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ασεναπίνη, που συμπεριλαμβάνουν αναφυλακτικές/αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αγγειοοίδημα, διογκωμένη γλώσσα και διογκωμένο φάρυγγα (οίδημα φάρυγγα).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασεναπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Οι κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες εμπειρίες που εντοπίστηκαν στις δοκιμές παιδιατρικού διπολισμού και σχιζοφρένειας ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές διπολισμού ενηλίκων και σχιζοφρένειας.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 5\%$ και τουλάχιστον δύο φορές το ρυθμό του εικονικού φαρμάκου) που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή I ήταν υπνηλία, καταστολή, ζάλη, δυσγευσία, στοματική υπαισθησία, στοματική παραισθησία, ναυτία, αύξηση της όρεξης, κόπωση, και αύξηση σωματικού βάρους (βλ. *Αύξηση βάρους παραπάνω*).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναλογία ασθενών $\geq 5\%$ και τουλάχιστον δύο φορές το ρυθμό του εικονικού φαρμάκου) που αναφέρθηκαν στους παιδιατρικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν υπνηλία, καταστολή, ακαθυσία, ζάλη, και στοματική υπαισθησία. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική υψηλότερη επίπτωση ασθενών με $\geq 7\%$ αύξηση του σωματικού βάρους (από την αρχική τιμή στο καταληκτικό σημείο), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (3,1%) για το Sycrest 2,5 mg δύο φορές ημερησίως (9,5%) και για το Sycrest 5 mg δύο φορές ημερησίως (13,1%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Λίγες περιπτώσεις υπερδοσολογίας αναφέρθηκαν στο πρόγραμμα με ασεναπίνη. Οι εκτιμώμενες δόσεις που αναφέρθηκαν ήταν μεταξύ 15 και 400 mg. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν ήταν ξεκάθαρο εάν η ασεναπίνη ελήφθη υπογλώσσια. Οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες αντιδράσεις περιελάμβαναν διέγερση και σύγχυση, ακαθυσία, στοματοπροσωπική δυστονία, καταστολή και ασυμπτωματικά ευρήματα στο ΗΚΓ (βραδυκαρδία, υπερκοιλιακά συμπλέγματα, καθυστέρηση ενδοκοιλιακής αγωγιμότητας).

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένες πληροφορίες για τη θεραπεία της υπερδοσολογίας με το Sycrest. Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για το Sycrest. Η πιθανότητα εμπλοκής πολλαπλών φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να εξετάζεται. Η καρδιαγγειακή παρακολούθηση είναι απαραίτητη για τον εντοπισμό πιθανών αρρυθμιών και η διαχείριση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, διατηρώντας επαρκή οξυγόνωση και αερισμό μέσω των αεραγωγών και διαχείριση των συμπτωμάτων. Η υπόταση και η κυκλοφορική κατέρρευση θα πρέπει να θεραπεύονται με κατάλληλα μέτρα, όπως ενδοφλέβια υγρά και/ή συμπαθομιμητικούς παράγοντες (δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται επινεφρίνη και ντοπαμίνη, καθώς οι βήτα διεγέρσεις μπορεί να επιδεινώσουν την υπόταση με τη λογική ότι το Sycrest επάγει τον άλφα αποκλεισμό). Σε περίπτωση σοβαρών εξωπυραμидικών συμπτωμάτων, θα πρέπει να χορηγηθούν αντιχολινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα. Η στενή ιατρική επιτήρηση και παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίσει μέχρι να αναρρώσει ο ασθενής.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ψυχοτρόπα, αντιψυχωσικά, κωδικός ATC: N05AH05

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης της ασεναπίνης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Ωστόσο, με βάση τη φαρμακολογία των υποδοχέων της, προτείνεται ότι η αποτελεσματικότητα της ασεναπίνης επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση μέσω ενός συνδυασμού ανταγωνιστικής δράσης στους υποδοχείς D2 και 5-HT_{2A}. Οι δράσεις σε άλλους υποδοχείς π.χ., 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃, και α₂-αδρενεργικούς υποδοχείς, μπορεί επίσης να συνεισφέρει στις κλινικές επιδράσεις της ασεναπίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ασεναπίνη παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, και 5-HT₇ της σεροτονίνης, τους υποδοχείς D₂, D₃, D₄, και D₁ της ντοπαμίνης, τους α₁ και α₂ αδρενεργικούς υποδοχείς, και τους H₁ υποδοχείς της ισταμίνης. Σε *in vitro* δοκιμασίες η ασεναπίνη δρα ως ανταγωνιστής σε αυτούς τους υποδοχείς. Η ασεναπίνη δεν έχει σημαντική συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Κλινική αποτελεσματικότητα στη διπολική διαταραχή I

Η αποτελεσματικότητα της ασεναπίνης στη θεραπεία ενός DSM-IV μανιακού ή μικτού επεισοδίου διπολικής διαταραχής I με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά αξιολογήθηκε σε δύο παρόμοια σχεδιασμένες, διάρκειας 3 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ευέλικτης δόσης, ελεγχόμενες από εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (ολανζαπίνη) δοκιμές μονοθεραπείας που αφορούσαν 488 και 489 ασθενείς, αντιστοίχως. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου των Ψυχικών Διαταραχών, 4η Έκδοση (DSM-IV) για διπολική διαταραχή I, τρέχοντα μανιακά επεισόδια (DSM-IV 296.4x), ή μεικτά (DSM-IV 296.6x) και είχαν βαθμολογία στην Κλίμακα Young Mania Rating Scale (Y-MRS) ≥ 20 στη φάση ελέγχου και στη βασική κατάσταση. Ασθενείς ταχείας εναλλαγής φάσεων εξαιρέθηκαν από αυτές τις μελέτες. Η ασεναπίνη εμφάνισε ανώτερη αποτελεσματικότητα από το εικονικό φάρμακο στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων για 3 εβδομάδες. Οι σημειακές εκτιμήσεις [95 % CI] για την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στο τελικό σημείο στη YMRS χρησιμοποιώντας ανάλυση LOCF στις δύο μελέτες ήταν ως ακολούθως:

-11,5 [-13,0, -10,0] για την ασεναπίνη έναντι -7,8 [-10,0, -5,6] για το εικονικό φάρμακο και

-10,8 [-12,3, -9,3] για την ασεναπίνη έναντι -5,5 [-7,5, -3,5] για το εικονικό φάρμακο.

Μία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ασεναπίνη και το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε όχι νωρίτερα από την ημέρα 2.

Ασθενείς από τις δύο πιλοτικές δοκιμές των 3 εβδομάδων μελετήθηκαν για επιπλέον 9 εβδομάδες σε μία δοκιμή επέκτασης. Σε αυτή τη δοκιμή εμφανίσθηκε διατήρηση της επίδρασης κατά τη διάρκεια του επεισοδίου μετά από 12 εβδομάδες τυχαιοποιημένης θεραπείας.

Σε μια διπλά τυφλή, σταθερής δόσης, παράλληλων ομάδων, διάρκειας 3 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε άτομα με διπολική διαταραχή I που βίωσαν ένα οξύ μανιακό ή μικτό επεισόδιο με 367 ασθενείς εκ των οποίων 126 έλαβαν εικονικό φάρμακο, 122 έλαβαν ασεναπίνη 5 mg δις ημερησίως (BID) και 119 έλαβαν ασεναπίνη 10 mg BID, η υπόθεση πρωτεύουσας αποτελεσματικότητας επετεύχθη. Και οι δύο δόσεις ασεναπίνης (5 mg BID και 10 mg BID) ήταν ανώτερες ως προς το εικονικό φάρμακο και έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην αλλαγή από την βασική κατάσταση στο Y-MRS ολικό αποτέλεσμα στην Ημέρα 21 συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Με βάση μια LOCF ανάλυση η οποία συμπεριέλαβε όλους τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διαφορά στην μέση αλλαγή ελαχίστων τετραγώνων από την βασική κατάσταση έως την Ημέρα 21 στο Y-MRS ολικό αποτέλεσμα, μεταξύ της ασεναπίνης 5 mg BID και του εικονικού φαρμάκου ήταν -3,1 βαθμοί (95 % CI [-5,7, -0,5], p-value = 0,0183). Η διαφορά στην LS μέση αλλαγή από την βασική κατάσταση έως την Ημέρα 21 μεταξύ της ασεναπίνης 10 mg BID και του εικονικού φαρμάκου ήταν -3,0 βαθμοί (95 % CI [-5,6, -0,4], p-value = 0,0244). Μια στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της ασεναπίνης και του εικονικού φαρμάκου φάνηκε ήδη από την ημέρα 2. Σε αυτή την βραχείας διάρκειας, σταθερής δόσης, ελεγχόμενη δοκιμή, δεν υπήρχαν στοιχεία για επιπρόσθετο όφελος με μια 10 mg δόση δις ημερησίως συγκριτικά με 5 mg δις ημερησίως.

Σε μία ελεγχόμενη από το εικονικό φάρμακο δοκιμή διάρκειας 12 εβδομάδων που αφορούσε 326 ασθενείς με μανιακό ή μικτό επεισόδιο διπολικής διαταραχής I, με ή χωρίς ψυχωσικά χαρακτηριστικά, οι οποίοι ήταν μερικώς μη ανταποκριθέντες στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό για 2 εβδομάδες στα θεραπευτικά επίπεδα στον ορό, η προσθήκη ασεναπίνης ως επικουρική θεραπεία οδήγησε σε ανώτερη αποτελεσματικότητα στη μονοθεραπεία με λίθιο ή βαλπροϊκό την εβδομάδα 3 (σημειακές εκτιμήσεις [95 % CI] για την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στο τελικό σημείο στο YMRS χρησιμοποιώντας ανάλυση LOCF ήταν -10,3 [-11,9, -8,8] για την ασεναπίνη και -7,9 [-9,4, -6,4] για το εικονικό φάρμακο) και την εβδομάδα 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] για την ασεναπίνη και -9,3 [-11,8, -7,6] για το εικονικό φάρμακο) στη μείωση των μανιακών συμπτωμάτων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ασεναπίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διπολική διαταραχή I (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Η ασεναπίνη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιών και εφήβων ασθενών κάτω των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sycrest εκτιμήθηκε σε 403 παιδιατρικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή I, οι οποίοι συμμετείχαν σε μια ενιαία, διάρκειας 3 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή δοκιμή, εκ των οποίων 302 ασθενείς έλαβαν Sycrest σε σταθερές δόσεις που κυμαίνονταν από 2,5 mg έως 10 mg δύο φορές ημερησίως. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή και για τις τρεις δόσεις Sycrest στη βελτίωση της συνολικής βαθμολογίας στην Κλίμακα Διαβάθμισης Μανίας Νέων (YMRS), όπως μετρήθηκε από τη μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Ημέρα 21, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα δεν ήταν δυνατόν να αποδειχθεί σε μια 50 εβδομάδων, μη ελεγχόμενη, ανοικτή επισήμανσης δοκιμή επέκτασης. Οι κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναγνωρίστηκαν στις παιδιατρικές δοκιμές ήταν γενικά παρόμοιες με αυτές που παρατηρήθηκαν στις δοκιμές σε ενήλικες. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας στην αύξηση βάρους και στο λιπιδαιμικό προφίλ πλάσματος εμφανίστηκαν να είναι μεγαλύτερες από αυτές που παρατηρήθηκαν στις δοκιμές ενηλίκων.

Η αποτελεσματικότητα του Sycrest δεν αποδείχθηκε σε μία 8-εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη, σταθερής δόσης μελέτη σε 306 εφήβους ασθενείς, ηλικίας 12-17 ετών με σχιζοφρένεια σε δόσεις των 2,5 και 5 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι παιδιατρικές μελέτες με Sycrest διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με Sycrest σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη διπολική διαταραχή I (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την υπογλώσσια χορήγηση, η ασεναπίνη απορροφάται ταχέως με τις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα να εμφανίζονται εντός 0,5 με 1,5 ώρας. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υπογλώσσιας ασεναπίνης στα 5 mg είναι 35 %. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ασεναπίνης όταν καταπίνεται είναι χαμηλή (< 2 % με μία μορφή πόσιμου δισκίου). Η πρόσληψη νερού αρκετά (2 ή 5) λεπτά μετά τη χορήγηση της ασεναπίνης οδήγησε σε μείωση (19 % και 10 %, αντιστοίχως) της έκθεσης στην ασεναπίνη. Συνεπώς, η βρώση και η πόση θα πρέπει να αποφεύγεται για 10 λεπτά μετά τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ασεναπίνη κατανέμεται ταχέως και έχει μεγάλο όγκο κατανομής (περίπου 20-25 l/kg), φανερώνοντας εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Η ασεναπίνη δεσμεύεται ισχυρά (95 %) στις πρωτεΐνες του πλάσματος, συμπεριλαμβανομένης της αλβουμίνης και της α1-όξινης γλυκοπρωτεΐνης.

Βιομετασχηματισμός

Η ασεναπίνη μεταβολίζεται εκτενώς. Η άμεση γλυκουρονιδίαση (που επιτυγχάνεται με μεσολάβηση του UGT1A4) και η οξειδωση και η απομεθυλίωση που επιτυγχάνονται με μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 (πρωτίστως του CYP1A2, με συνεισφορές του 2D6 και του 3A4) είναι οι πρωταρχικές μεταβολικές οδοί για την ασεναπίνη. Σε μία *in vivo* μελέτη σε ανθρώπους με ραδιοεπισημασμένη ασεναπίνη, το κυρίαρχο σχετιζόμενο με φάρμακο συστατικό στο πλάσμα ήταν η N⁺-γλυκουρονιδιωμένη ασεναπίνη, άλλα περιλαμβάνουν N-δυσμεθυλασεναπίνη, N-καρβάμυλο γλυκουρονιδιωμένη N-δυσμεθυλασεναπίνη και μη μεταβληθείσα ασεναπίνη σε μικρότερες ποσότητες. Η δράση του Sycrest οφείλεται πρωτίστως στο μητρικό μόριο.

Η ασεναπίνη είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η ασεναπίνη δεν προκαλεί επαγωγή των δράσεων του CYP1A2 ή CYP3A4 σε υπό καλλιέργεια ανθρώπινα ηπατοκύτταρα. Η συγχορήγηση της ασεναπίνης με γνωστούς αναστολείς, επαγωγείς ή υποστρώματα αυτών των μεταβολικών οδών έχει μελετηθεί σε αρκετές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.5).

Αποβολή

Η ασεναπίνη είναι ένα μόριο, με μία κάθαρση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της τάξεως των 52 l/h. Σε μία μελέτη ισορροπίας μάζας, η πλειοψηφία της ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (περίπου 50 %) και τα κόπρανα (περίπου 40 %), με μόνο μία μικρή ποσότητα να απεκκρίνεται στα κόπρανα (5-16 %) ως μη μεταβληθείσα ένωση. Μετά από μία αρχική πιο σύντομη φάση κατανομής, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ασεναπίνης είναι περίπου 24 h.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Αυξάνοντας τη δόση από 5 σε 10 mg δύο φορές την ημέρα (μία διπλάσια αύξηση) έχει σαν αποτέλεσμα μικρότερες από γραμμικές (1,7 φορές) αυξήσεις και στο μέγεθος της έκθεσης και στη μέγιστη συγκέντρωση. Η μικρότερη από την αναλογική αύξηση της C_{max} και της AUC με τη δόση μπορεί να αποδοθεί σε περιορισμούς στην ικανότητα απορρόφησης από το βλεννογόνο του στόματος μετά την υπογλώσσια χορήγηση.

Κατά τη διάρκεια δοσολογίας δύο φορές την ημέρα, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται εντός 3 ημερών. Συνολικά, η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης στη σταθερή κατάσταση είναι παρόμοια με τη φαρμακοκινητική εφάπαξ δόσης.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων με ήπια (Child-Pugh A) ή μέτρια (Child-Pugh B) ηπατική δυσλειτουργία και άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C), παρατηρήθηκε μία αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη κατά 7 φορές (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης μετά από μία εφάπαξ δόση ασεναπίνης των 5 mg ήταν παρόμοια μεταξύ των ατόμων με διαφορετικούς βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας και άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχει εμπειρία με την ασεναπίνη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 15 ml/min.

Ηλικιωμένοι

Στους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας μεταξύ 65 και 85 ετών), η έκθεση στην ασεναπίνη είναι περίπου 30 % υψηλότερη από ότι στους νεότερους ενήλικες.

Παιδιατρικός πληθυσμός (παιδιά και έφηβοι)

Σε μία φαρμακοκινητική μελέτη χρησιμοποιώντας αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία, στο δοσολογικό επίπεδο των 5 mg δύο φορές την ημέρα, η φαρμακοκινητική της ασεναπίνης σε έφηβους ασθενείς (ηλικίας 12 έως 17 ετών, συμπεριλαμβανομένων) είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε

σε ενήλικες. Στους εφήβους, η δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα δεν οδήγησε σε αυξημένη έκθεση συγκριτικά με τα 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε μία δεύτερη φαρμακοκινητική μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν αρωματισμένα υπογλώσσια δισκία, η δόση των 10 mg δύο φορές την ημέρα σε ένα παιδιατρικό πληθυσμό (10 έως 17 ετών, συμπεριλαμβανομένων) οδήγησε σε μια κατά προσέγγιση ανάλογη της δόσης αύξηση στην έκθεση στην ασεναπίνη, συγκριτικά με τα 5 mg δύο φορές την ημέρα.

Φύλο

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχουν στοιχεία διαφορών σχετιζόμενων με το φύλο στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Φυλή

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, δεν βρέθηκαν κλινικά συναφείς επιδράσεις της φυλής στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

Κατάσταση καπνίσματος

Μία φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι το κάπνισμα, που επάγει το CYP1A2, δεν έχει επίδραση στην κάθαρση της ασεναπίνης. Σε μία αποκλειστική μελέτη, το κάπνισμα ταυτόχρονα με τη χορήγηση μίας εφάπαξ υπογλώσσιας δόσης 5 mg δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της ασεναπίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας. Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους έδειξαν κυρίως φαρμακολογικές επιδράσεις περιοριστικές της δόσης, όπως καταστολή. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν επιδράσεις που επιτυγχάνονται με τη διαμεσολάβηση της προλακτίνης στους μαστικούς αδένες και διαταραχές του καταμήνιου κύκλου. Στους σκύλους υψηλές δόσεις από του στόματος οδήγησαν σε ηπατοτοξικότητα η οποία δεν παρατηρήθηκε μετά από χρόνια ενδοφλέβια χορήγηση. Η ασεναπίνη έχει κάποια συγγένεια με τους ιστούς που περιέχουν μελανίνη. Ωστόσο, όταν ελέγχθηκε *in vitro* ήταν απαλλαγμένη από φωτοτοξικότητα. Επιπλέον, ιστοπαθολογική εξέταση των ματιών από σκύλους που έλαβαν χρόνια θεραπεία με ασεναπίνη δεν αποκάλυψε κάποια σημεία οφθαλμικής τοξικότητας, φανερώνοντας την απουσία φωτοτοξικού κινδύνου. Η ασεναπίνη δεν ήταν γονοτοξική σε ένα σύνολο εξετάσεων. Σε μελέτες υποδόριας καρκινογένεσης σε επίμυες και ποντίκια, δεν παρατηρήθηκαν αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης όγκων. Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση.

Η ασεναπίνη δεν προκάλεσε δυσλειτουργία της γονιμότητας στους επίμυες και δεν ήταν τερατογόνος στους επίμυες και τα κουνέλια. Βρέθηκε εμβρυοτοξικότητα σε τοξικολογικές μελέτες για την αναπαραγωγή με χρήση επίμυων και κουνελιών. Η ασεναπίνη προκάλεσε ήπια μητρική τοξικότητα και ελαφριά καθυστέρηση της ανάπτυξης του σκελετού του εμβρύου. Μετά την από στόματος χορήγηση σε έγκυα κουνέλια κατά την περίοδο της οργανογένεσης, η ασεναπίνη επηρέασε δυσμενώς το σωματικό βάρος στην υψηλή δόση των 15 mg.kg⁻¹ δύο φορές την ημέρα. Σε αυτήν τη δόση το σωματικό βάρος του εμβρύου μειώθηκε. Όταν η ασεναπίνη χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε έγκυα κουνέλια, δεν παρατηρήθηκαν σημεία εμβρυοτοξικότητας. Στους επίμυες, παρατηρήθηκε εμβρυοβρεφική τοξικότητα (αυξημένη απώλεια μετά την εμφύτευση, μειωμένα σωματικά βάρη εμβryών και όσιμη οστεοποίηση) μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κατά την οργανογένεση ή κατά τη διάρκεια της κύησης. Παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα των νεογνών μεταξύ των απογόνων των θηλυκών επίμυων που έλαβαν θεραπεία κατά την κύηση και τη γαλουχία. Από μία μελέτη διασταυρούμενης αναδοχής εξήχθη το συμπέρασμα ότι η ασεναπίνη ενεργοποίησε τις περι- και μεταγεννητικές απώλειες οι οποίες προκαλούνται από δυσλειτουργία των νεογνών παρά από μεταβολή της θηλαστικής συμπεριφοράς των μητέρων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ζελατίνη
Μαννιτόλη (E421)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.
Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αποκολλούμενο αλουμίνιο/κυψέλες αλουμινίου σε κουτιά των 20, 60 ή 100 υπογλώσσιων δισκίων ανά κουτί.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Σεπτεμβρίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 05 Μαΐου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(ων) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (5 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 5 mg υπογλώσσια δισκία
ασεναπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 5 mg ασεναπίνη (ως μηλεϊνική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 υπογλώσσια δισκία
60 υπογλώσσια δισκία
100 υπογλώσσια δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Υπογλώσσια χρήση.
Αποκολλούμενη κυψέλη. Μην το θρυμματίζετε, μασάτε ή καταπίνετε.
Κρατήστε το δισκίο κάτω από τη γλώσσα σας μέχρι να διαλυθεί.
Μην τρώτε ή πίνετε για 10 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/640/001 20 υπογλώσσια δισκία
EU/1/10/640/002 60 υπογλώσσια δισκία
EU/1/10/640/003 100 υπογλώσσια δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sycrest 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ (5 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 5 mg υπογλώσσια δισκία
ασεναπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (10 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 10 mg υπογλώσσια δισκία
ασεναπίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 10 mg ασεναπίνη (ως μηλεϊνική).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

20 υπογλώσσια δισκία
60 υπογλώσσια δισκία
100 υπογλώσσια δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Υπογλώσσια χρήση.
Αποκολλούμενη κυψέλη. Μην το θρυμματίζετε, μασάτε ή καταπίνετε.
Κρατήστε το δισκίο κάτω από τη γλώσσα σας μέχρι να διαλυθεί.
Μην τρώτε ή πίνετε για 10 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/640/004 20 υπογλώσσια δισκία
EU/1/10/640/005 60 υπογλώσσια δισκία
EU/1/10/640/006 100 υπογλώσσια δισκία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Sycrest 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΚΥΨΕΛΗ (10 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sycrest 10 mg υπογλώσσια δισκία
ασεναπίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Sycrest 5 mg υπογλώσσια δισκία
Sycrest 10 mg υπογλώσσια δισκία
ασεναπίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Sycrest και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sycrest
3. Πώς να πάρετε το Sycrest
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Sycrest
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sycrest και ποια είναι η χρήση του

Το Sycrest περιέχει τη δραστική ουσία ασεναπίνη. Το φάρμακο αυτό ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αντιψυχωσικά. Το Sycrest χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των μέτριων έως σοβαρών μανιακών επεισοδίων που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή I σε ενήλικες. Τα αντιψυχωσικά φάρμακα επηρεάζουν τις χημικές ουσίες που επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων (νευρομεταβιβαστές). Ασθένειες που προσβάλλουν τον εγκέφαλο, όπως η διπολική διαταραχή I, μπορεί να οφείλονται στο ότι συγκεκριμένες χημικές ουσίες στον εγκέφαλο, όπως η ντοπαμίνη και η σεροτονίνη, βρίσκονται εκτός ισορροπίας και αυτές οι ανισορροπίες μπορεί να προκαλούν ορισμένα από τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανίζονται. Είναι άγνωστο το πώς ακριβώς δουλεύει αυτό το φάρμακο, ωστόσο, πιστεύεται ότι επαναφέρει την ισορροπία αυτών των χημικών ουσιών.

Τα μανιακά επεισόδια που σχετίζονται με τη διπολική διαταραχή I είναι μία κατάσταση με συμπτώματα όπως να αισθάνεσθε «ανεβασμένοι», υπαρκτή μεγάλων αποθεμάτων ενέργειας, ανάγκη για πολύ λιγότερο ύπνο από ότι συνήθως, πολύ γρήγορος λόγος με συνεχείς ιδέες και μερικές φορές σοβαρή ευερεθιστότητα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Sycrest

Μην πάρετε το Sycrest

Σε περίπτωση αλλεργίας στην ασεναπίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Sycrest.

Το Sycrest δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς με άνοια, που λαμβάνουν θεραπεία με άλλους παρόμοιους τύπους φαρμάκων, μπορεί να έχουν έναν αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή θανάτου. Το Sycrest δεν έχει εγκριθεί για τη

θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με άνοια και δεν συνιστάται για χρήση σε αυτή τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Το Sycrest μπορεί να προκαλέσει χαμηλή αρτηριακή πίεση. Στα πρώτα στάδια της θεραπείας, μερικοί άνθρωποι μπορεί να λιποθυμήσουν, ιδιαίτερα όταν σηκώνονται από ύπτια ή καθιστή θέση. Αυτό συνήθως περνάει από μόνο του αλλά εάν δεν περάσει, ενημερώστε το γιατρό σας. Μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης σας.

Η ασεναπίνη μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, απότομες πτώσεις στην αρτηριακή πίεση όταν σηκώνεστε, ζάλη και αλλαγές στην ικανότητά σας να κινείστε και να ισορροποιείτε, που μπορεί να οδηγήσουν σε πτώσεις και ακολούθως, σε κατάγματα ή άλλες κακώσεις. Οι ασθενείς σε κίνδυνο για πτώση θα πρέπει να αξιολογούνται πριν τη συνταγογράφηση ασεναπίνης.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε

- ακούσιες ρυθμικές κινήσεις της γλώσσας, του στόματος και του προσώπου. Μπορεί να απαιτείται απόσυρση του Sycrest.
- πυρετό, σοβαρή μυϊκή δυσκαμψία, εφίδρωση ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης (μία διαταραχή που ονομάζεται «νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο»). Μπορεί να χρειαστεί άμεση ιατρική θεραπεία.

Ελέγξτε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας πριν να πάρετε το Sycrest:

- εάν έχετε διαγνωσθεί ποτέ με μία κατάσταση της οποίας τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υψηλή θερμοκρασία σώματος και μυϊκή δυσκαμψία (γνωστή επίσης ως Νευροληπτικό Κακόηθες Σύνδρομο).
- εάν έχετε ποτέ εμφανίσει μη φυσιολογικές κινήσεις της γλώσσας ή του προσώπου (βραδυκινησία). Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι και οι δύο αυτές καταστάσεις μπορεί να προκληθούν από αυτόν τον τύπο φαρμάκου.
- εάν έχετε καρδιοπάθεια ή λαμβάνετε θεραπεία για καρδιοπάθεια που σας κάνει επιρρεπείς σε χαμηλή αρτηριακή πίεση
- εάν είστε διαβητικός ή επιρρεπής στο διαβήτη
- εάν έχετε νόσο του Parkinson ή άνοια
- εάν έχετε επιληψία (σπασμούς)
- εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε δυσκολία στην κατάποση (δυσφαγία)
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Εάν έχετε, δεν θα πρέπει να πάρετε το Sycrest
- εάν έχετε δυσκολία στον έλεγχο της βασικής θερμοκρασίας του σώματος
- εάν έχετε σκέψεις αυτοκτονίας
- εάν έχετε μη-φυσιολογικά υψηλά επίπεδα προλακτίνης στο αίμα (υπερπρολακτιναιμία)

Βεβαιωθείτε ότι θα ενημερώσετε το γιατρό σας εάν συναντήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις καθώς εκείνος/εκείνη μπορεί να θέλει να προσαρμόσει τη δόση σας ή να σας παρακολουθήσει για λίγο. Επικοινωνήστε επίσης αμέσως με το γιατρό σας εάν κάποια από αυτές τις καταστάσεις αναπτυχθεί ή χειροτερέψει ενώ χρησιμοποιείτε το Sycrest.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sycrest δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς κάτω των 18 ετών

Άλλα φάρμακα και Sycrest

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν την επίδραση του Sycrest.

Εάν λαμβάνετε άλλα φάρμακα, το Sycrest θα πρέπει να λαμβάνεται τελευταίο.

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε αντικαταθλιπτικά φάρμακα (συγκεκριμένα φλουβοξαμίνη, παροξετίνη ή φλουοξετίνη), καθώς μπορεί να είναι απαραίτητο να αλλάξει τη δόση σας του Sycrest ή του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου.

Θα πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα για νόσο του Parkinson (όπως λεβοντόπα), καθώς το φάρμακο αυτό μπορεί να τα κάνει λιγότερο αποτελεσματικά.

Αφού το Sycrest ενεργεί πρωτίστως στον εγκέφαλο, η αλληλεπίδραση από άλλα φάρμακα (ή αλκοόλ) που ενεργούν στον εγκέφαλο μπορεί να εμφανισθεί λόγω μίας προσθετικής επίδρασης στη λειτουργία του εγκεφάλου.

Αφού το Sycrest μπορεί να μειώσει την αρτηριακή πίεση, θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν το Sycrest λαμβάνεται με άλλα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση.

Το Sycrest με τροφή, ποτό και οينوπνευματώδη

Μην τρώτε ή πίνετε για 10 λεπτά μετά τη λήψη αυτού του φαρμάκου.

Θα πρέπει να αποφεύγετε το αλκοόλ όταν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην παίρνετε το Sycrest ενώ είστε έγκυος, εκτός και αν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο και μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, ρωτήστε το γιατρό σας όσο το δυνατόν συντομότερα εάν μπορείτε να συνεχίσετε να παίρνετε το Sycrest.

Τα ακόλουθα συμπτώματα είναι πιθανό να εμφανισθούν σε νεογέννητα μωρά, των οποίων οι μητέρες έχουν χρησιμοποιήσει Sycrest στο τελευταίο τρίμηνο (στους τελευταίους τρεις μήνες της εγκυμοσύνης τους): τρέμουλο, μυϊκή δυσκαμνία και/ή αδυναμία, υπνηλία, διέγερση, προβλήματα αναπνοής και δυσκολία στην πρόσληψη τροφής. Εάν το μωρό σας αναπτύξει οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα μπορεί να χρειαστεί να επικοινωνήσετε με το γιατρό σας.

Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε το Sycrest.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Sycrest μπορεί να προκαλέσει υπνηλία ή καταστολή. Γι' αυτό, βεβαιωθείτε ότι η συγκέντρωση και η εγρήγορσή σας δεν έχουν επηρεαστεί πριν οδηγήσετε ή χρησιμοποιήσετε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Sycrest

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα υπογλώσσιο δισκίο των 5 mg ή των 10 mg δύο φορές την ημέρα. Μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το πρωί και μία δόση θα πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ.

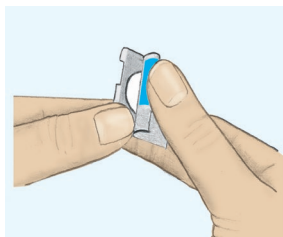
Οδηγίες χρήσης

Το Sycrest είναι για υπογλώσσια χρήση.

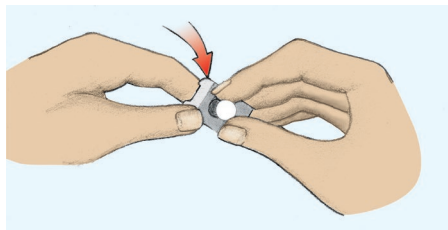
Το Sycrest δεν συνιστάται εάν δεν μπορείτε να πάρετε το δισκίο όπως περιγράφεται παρακάτω. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο αυτό όπως περιγράφεται παρακάτω, η θεραπεία μπορεί να μην είναι αποτελεσματική για εσάς.

- Μην απομακρύνετε ένα υπογλώσσιο δισκίο από την κυψέλη μέχρι να είστε έτοιμοι να το πάρετε.
- Τα χέρια σας να είναι στεγνά όταν αγγίζετε το δισκίο.
- Μην πιέζετε το δισκίο έξω από την κυψέλη. Μην κόβετε ή σκίζετε την κυψέλη.
- Αποκολλήστε τη χρωματιστή άκρη (Σχήμα 1).

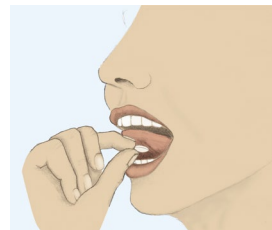
- Απομακρύνετε απαλά το δισκίο (Σχήμα 2). Μη σπάτε το δισκίο.
- Για να διασφαλίσετε μέγιστη απορρόφηση, τοποθετήστε το δισκίο κάτω από τη γλώσσα και περιμένετε μέχρι να διαλυθεί πλήρως (Σχήμα 3). Το δισκίο θα διαλυθεί με το σάλιο μέσα σε δευτερόλεπτα.
- Μην καταπίνετε ή μασάτε το δισκίο.
- Μην τρώτε ή πίνετε για 10 λεπτά μετά τη λήψη του δισκίου.



Σχήμα 1



Σχήμα 2



Σχήμα 3

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sycrest από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sycrest, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας μπορεί να αισθανθείτε υπνηλία ή κούραση, ή να έχετε μη φυσιολογικές κινήσεις του σώματος, προβλήματα με τη στάση ή το βάδισμα, αίσθημα ζάλης λόγω χαμηλής αρτηριακής πίεσης και αίσθημα διέγερσης και σύγχυσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sycrest

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν παραλείψετε μία δόση, πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Εάν παραλείψετε δύο ή περισσότερες δόσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sycrest

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sycrest, θα χάσετε τις επιδράσεις του φαρμάκου. Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, εκτός κι αν σας το πει ο γιατρός σας καθώς τα συμπτώματά σας μπορεί να ξαναεμφανισθούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με αυτό το φάρμακο. Αναζητήστε ιατρική συμβουλή άμεσα εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

- αλλεργικές αντιδράσεις (αυτές συνήθως περιλαμβάνουν έναν συνδυασμό δράσεων όπως δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση, οίδημα προσώπου, γλώσσας ή λαιμού, δερματικό εξάνθημα, κνησμό και αυξημένο καρδιακό παλμό.)
- απότομη αύξηση στην θερμοκρασία σώματος, με εξίδρωση, ταχυκαρδία, σοβαρή μυϊκή δυσκαμψία, σύγχυση και κυμαινόμενη πίεση του αίματος η οποία μπορεί να οδηγήσει σε κώμα
- σπασμούς, κρίσεις ή επιληπτικές κρίσεις
- λιποθυμία
- πτώσεις που μπορεί να συμβούν ως αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων ανεπιθύμητων ενεργειών όπως: υπνηλία, απότομες πτώσεις στην αρτηριακή πίεση όταν σηκώνεστε, ζάλη και αλλαγές στην ικανότητά σας να κινείστε και να ισορροπείτε.

Ενημερώστε τον γιατρό σας άμεσα εάν έχετε:

- σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου αίματος όπως εκτεταμένη δίψα, πείνα ή ούρηση, αδυναμία ή έναρξη επιδείνωσης διαβήτη

- σκωληκοειδείς κινήσεις της γλώσσας ή άλλες μη ελεγχόμενες κινήσεις της γλώσσας, του στόματος, των παρειών ή της γνάθου οι οποίες μπορεί να προχωρήσουν στους βραχίονες και στα πόδια

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με αυτό το φάρμακο περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- άγχος
- υπνηλία

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αύξηση βάρους
- αυξημένη όρεξη
- μικρές ή παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις
- ανησυχία
- ακούσιες μυϊκές συσπάσεις
- αργές κινήσεις, τρόμος
- καταστολή
- ζάλη
- ναυτία
- αλλαγή στη γεύση
- αίσθημα αιμωδίας στη γλώσσα ή στο στόμα
- αύξηση του σάλιου (σιελλόροια)
- μυϊκό σφίξιμο
- κόπωση
- αύξηση στο επίπεδο των πρωτεϊνών στο ήπαρ

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μη φυσιολογικές μυϊκές κινήσεις: μία συλλογή συμπτωμάτων γνωστά ως εξωπυραμιδικά συμπτώματα (ΕΠΣ) τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: μη φυσιολογικές κινήσεις των μυών, της γλώσσας, ή της γνάθου, μικρές ή παρατεταμένες μυϊκές συσπάσεις, μυϊκοί σπασμοί, τρόμος (τρέμουλο), μη φυσιολογικές κινήσεις των οφθαλμών, ακούσιες μυϊκές συσπάσεις, αργές κινήσεις, ή ανησυχία
- δυσάρεστη αίσθηση στα πόδια (επίσης γνωστή ως σύνδρομο ανήσυχων ποδιών)
- προβλήματα στην ομιλία
- μη φυσιολογικά αργός ή γρήγορος καρδιακός χτύπος
- μέσος καρδιακός αποκλεισμός
- μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα (παράταση του διαστήματος QT)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση μετά από μετάβαση στην όρθια θέση
- χαμηλή αρτηριακή πίεση
- μυρμήγκιασμα στη γλώσσα ή στο στόμα
- πρησμένη ή επώδυνη γλώσσα
- δυσκολία στην κατάποση
- έλκη, πόνος, ερυθρότητα, οίδημα και φλύκταινες μέσα στο στόμα
- σεξουαλική δυσλειτουργία
- έλλειψη τακτικών έμμηνων ρύσεων

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλαγές στα επίπεδα των λευκοκυττάρων
- δυσκολίες στην εστίαση με τα μάτια
- θρόμβοι αίματος των αιμοφόρων αγγείων στους πνεύμονες προκαλώντας θωρακικό άλγος και δυσκολία στην αναπνοή
- μυϊκή νόσος εμφανιζόμενη ως μη αιτιολογημένα άλγη και πόνοι
- διόγκωση ανδρικού στήθους
- διαρροή γάλακτος ή υγρού από το μαστό

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Sycrest

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το φάρμακο αυτό στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sycrest

- Η δραστική ουσία είναι η ασεναπίνη. Κάθε Sycrest 5 mg υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 5 mg ασεναπίνη.
- Κάθε Sycrest 10 mg υπογλώσσιο δισκίο περιέχει 10 mg ασεναπίνη.
- Η ακριβής ποσότητα φαίνεται στη συσκευασία δισκίων του Sycrest.
- Τα άλλα συστατικά είναι ζελατίνη και μαννιτόλη (E421).

Εμφάνιση του Sycrest και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα υπογλώσσια δισκία 5 mg είναι στρογγυλά λευκά προς υπόλευκα δισκία χαραγμένα με «5» στη μία πλευρά.

Τα υπογλώσσια δισκία 10 mg είναι στρογγυλά λευκά προς υπόλευκα δισκία χαραγμένα με «10» στη μία πλευρά.

Τα υπογλώσσια δισκία διατίθενται σε αποκολλούμενες κυψέλες που περιέχουν 10 δισκία η κάθε μία.

Οι συσκευασίες μπορεί να περιέχουν 20, 60 ή 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 8705500
geral_pt@organon.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας/EEEE}.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu> .