

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sycrest 5 mg resoribletter, sublinguale

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver sublingual resoriblet indeholder 5 mg asenapin (som maleat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Resoriblet, sublingual

Runde, hvide til råhvide resoribletter, sublinguale, præget med "5" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sycrest er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar affektiv sindslidelse (Bipolar I disorder) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede initialdosis af Sycrest som monoterapi er 5 mg to gange dagligt. En dosis skal tages om morgenen og en dosis om aftenen. Dosis kan øges til 10 mg to gange dagligt på baggrund af individuelt respons og tolerabilitet. Se pkt. 5.1. Ved kombinationsterapi anbefales en startdosis på 5 mg to gange dagligt. Afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient kan dosis øges til 10 mg to gange dagligt.

#### Specielle populationer

##### *Ældre*

Sycrest bør anvendes med forsigtighed hos ældre. Der er en begrænset mængde data til rådighed omkring virkning hos patienter i alderen 65 år og ældre. De tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring med asenapin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har en kreatininclearance på mindre end 15 ml/min.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat leverfunktion. Muligheden for forhøjet plasmaniveau af asenapin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) kan ikke udelukkes, og forsigtighed tilrådes. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er asenapin-eksponering 7-dobbelt. Sycrest anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion.

##### *Pædiatrisk population*

Der er udført et farmakokinetisk studie og et kortvarigt studie vedrørende virkning og sikkerhed i en pædiatrisk population (i alderen 10-17 år) med maniske episoder eller blandingstilstande af bipolar I

lidelse. Langtidssikkerheden hos denne population blev undersøgt i et 50-ugers åbent, ukontrolleret forlængelsesstudie. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Resoribletten bør ikke tages ud af blisterpakningen, før den skal indtages. Hænderne skal være tørre, når resoribletten røres. Resoribletten bør ikke presses igennem blisterpakningen. Blisterpakningen bør ikke rives i stykker eller flåses. Den farvede flap trækkes tilbage og resoribletten tages forsigtigt ud. Resoribletten må ikke knuses.

For at sikre optimal absorption skal Sycrest sublingual resoribletten placeres under tungen og opløses helt. Resoribletten vil blive opløst af spyt i løbet af få sekunder. Sycrest sublinguale resoribletter må ikke tygges eller sluges. Man bør undgå at spise og drikke i 10 minutter efter indtag.

Når Sycrest tages i kombination med andre lægemidler skal Sycrest tages til sidst.

Behandling med Sycrest anbefales ikke til patienter, der ikke er i stand til at efterkomme denne indgivelsesmåde, da biotilgængeligheden af asenapin, når det sluges, er lav (< 2 % med en oral tabletformulering).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Ældre patienter med demensrelateret psykose

Ældre patienter med demensrelateret psykose, som er i behandling med antipsykotiske midler, har en større risiko for dødsfald.

Sycrest er ikke godkendt til behandling af patienter med demensrelateret psykose og anbefales ikke til denne specielle patientgruppe.

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS), som er karakteriseret ved hypertermi, muskelstivhed, autonom ustabilitet, ændret bevidsthed og forhøjet niveau af kreatinfosfokinase i serum, er blevet set ved brug af antipsykotika inklusive asenapin. Yderligere kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt.

Sycrest skal seponeres, hvis en patient udvikler tegn og symptomer på NMS.

#### Kramper

Der er i kliniske studier lejlighedsvis set tilfælde af kramper under behandling med asenapin. Sycrest bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald eller på anden måde er i risiko for at udvikle kramper.

#### Selv mord

Risikoen for et selvmordsforsøg er øget hos patienter med psykotiske lidelser og bipolar lidelse. Tæt opsyn af højrisikopatienter bør ledsage behandlingen.

#### Ortostatisk hypotension

Asenapin kan give ortostatisk hypotension og besvimelse specielt tidligt i behandlingen, hvilket sandsynligvis skyldes dets  $\alpha$ 1-adrenerge antagonistiske egenskaber. Ældre patienter har især risiko for at opleve ortostatisk hypotension (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der lejlighedsvis set tilfælde af besvimelser under behandling med Sycrest. Sycrest bør anvendes med forsigtighed hos ældre patienter og hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjertesvigt, myokardieinfarkt eller

iskæmisk hjertelidelse, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande, der prædisponerer for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

#### Tardiv dyskinesi

Lægemidler med dopaminreceptor antagonistiske egenskaber har været associeret med induktion af tardiv dyskinesi, som er karakteriseret ved rytmiske, ufrivillige bevægelser af hovedsagelig tungen og/eller ansigtet. I kliniske studier er tilfælde af tardiv dyskinesi sommetider set under behandling med asenapin. Forekomst af ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardiv dyskinesi. Seponering bør overvejes, hvis der opstår tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos patienter, som behandles med Sycrest.

#### Hyperprolaktinæmi

Der er observeret forhøjelse af prolaktinniveauer hos nogle patienter i behandling med Sycrest. I kliniske studier er der set få bivirkninger relateret til unormalt prolaktinniveau.

#### QT-interval

Klinisk relevant QT-forlængelse ser ikke ud til at forekomme med asenapin. Der skal udvises forsigtighed ved ordineret af Sycrest til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med familiær disposition til QT-forlængelse og ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

#### Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er set hyperglykæmi eller forværring af allerede eksisterende diabetes hos patienter i behandling med asenapin. Vurdering af forholdet mellem anvendelsen af atypiske antipsykotika og forstyrrelser i glukoseomsætningen kompliceres af muligheden for en øget baggrundsrisiko for diabetes mellitus hos patienter med skizofreni eller bipolar lidelse samt den stigende hyppighed af diabetes mellitus i den generelle population. Der anbefales passende klinisk monitorering hos diabetespatienter og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes mellitus.

#### Dysfagi

Synkeproblemer og aspiration har været associeret med antipsykotisk behandling. Der er set tilfælde af dysfagi hos patienter behandlet med Sycrest.

#### Kropstemperaturregulering

Forstyrrelser af kroppens evne til at nedsætte kernetemperatur er blevet tilskrevet antipsykotiske lægemidler. Bedømt ud fra de kliniske studier er det blevet konkluderet, at asenapin ikke synes at være associeret med problemer med dysregulering af kropstemperaturen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Sycrest til patienter, som vil opleve forhold, der kan bidrage til en stigning i kroppens kernetemperatur, f.eks. motionerer ihærdigt, udsættes for ekstrem varme, samtidig får lægemidler med antikolinerg aktivitet eller som påvirkes af dehydrering.

#### Patienter med svært nedsat leverfunktion

Asenapin-eksponering er 7-dobbelt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Sycrest anbefales derfor ikke til disse patienter.

#### Parkinsons sygdom og Lewy Body-demens

Læger bør afveje risici *versus* fordele ved ordination af Sycrest til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy Body-demens, da begge grupper kan have øget risiko for Malignt Neuroleptisk Syndrom samt have en øget følsomhed for antipsykotika. Tegn på denne øgede sensitivitet kan være forvirring, sløvhed, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

#### Fald

Asenapin kan give bivirkninger såsom somnolens, ortostatisk hypotension, svimmelhed og ekstrapyramidale symptomer, som kan medføre fald og dermed også frakturer eller andre skader. Patienter med risiko for fald skal vurderes før ordination af asenapin.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den primære virkning af asenapin på centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør der udvises forsigtighed, når det tages i kombination med andre centralt virkende lægemidler. Patienter bør rådes til at undgå indtagelse af alkohol, mens de tager Sycrest.

### Risiko for at andre lægemidler påvirker Sycrest

Asenapin udskilles primært ved direkte glucuronidering af UGT1A4 og oxidativ metabolisme ved cytochrom P450-isoenzymet (overvejende CYP1A2). De potentielle effekter af inhibitorer og en inducer af flere af disse enzymveje af asenapins farmakokinetik blev undersøgt, specifikt fluvoxamin (CYP1A2-inhibitor), paroxetin (CYP2D6-inhibitor), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4-inhibitor), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2-inhibitor), carbamazepin (CYP3A4/1A2-inducer) og valproat (UGT inhibitor). Bortset fra fluvoxamin, førte ingen af de interagerende lægemidler til klinisk relevante ændringer i asenapins farmakokinetik.

En kombineret administration med en enkeltdosis af asenapin 5 mg og fluvoxamin 25 mg to gange dagligt resulterede i en 29 % forøgelse af asenapins AUC. Den fulde terapeutiske dosis af fluvoxamin forventes at give en større forøgelse af plasmakoncentrationen for asenapin.

Samtidig administration af asenapin og fluvoxamin bør derfor håndteres med forsigtighed.

### Risiko for at Sycrest påvirker andre lægemidler

Sycrest kan forstærke effekten af visse antihypertensive midler, pga. dens  $\alpha$ 1-adrenerge antagonisme med mulighed for at inducere ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Asenapin kan have antagonistisk effekt på levodopa og dopaminagonister. Hvis denne kombination anses for nødvendig, bør den laveste effektive dosis af hver behandling ordineres.

*In vitro* forsøg indikerer, at asenapin er en svag hæmmer af CYP2D6. Kliniske lægemiddelinteraktionsstudier, som undersøgte asenapins effekt på CYP2D6-hæmning, viste følgende resultater:

- Efter samtidig indgift af dextromethorphan og asenapin hos raske forsøgspersoner, blev forholdet mellem dextrophan/dextromethorphan (DX/DM), som en markør for CYP2D6-aktivitet, målt. Behandling med 5 mg asenapin to gange dagligt resulterede i et minimalt fald i DX/DM-forholdet til 0,43, hvilket tyder på CYP2D6-hæmning. I samme undersøgelse faldt DX/DM forholdet til 0,032 ved behandling med 20 mg paroxetin dagligt.
- I en separat undersøgelse, påvirkede samtidig indgift af en enkelt 75 mg dosis imipramin og en enkelt 5 mg dosis af asenapin ikke plasmakoncentrationen af metabolitten desipramin (et CYP2D6-substrat).
- I et forsøg med 15 raske forsøgspersoner resulterede samtidig indgift af en enkelt 20 mg dosis af paroxetin (et CYP2D6-substrat og hæmmer), under behandling med 5 mg asenapin to gange dagligt næsten i en fordobling i paroxetin-eksponering.

*In vivo* synes asenapin højst at være en svag hæmmer af CYP2D6. Asenapin kan dog forstærke den hæmmende effekt af paroxetin på dets egen metabolisme.

Samtidig administration af Sycrest og lægemidler, der både er substrater og inhibitorer af CYP2D6, bør derfor håndteres med forsigtighed.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Sycrest til gravide kvinder. Asenapin var ikke teratogent i dyreforsøg. Maternel og embryotoksisk effekt blev fundet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

Nyfødte børn, der har været udsat for antipsykotika (inklusive Sycrest) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, respirationsbesvær eller problemer med fødeindtagelse hos nyfødte børn. Derfor bør nyfødte børn overvåges nøje.

Sycrest bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med asenapin, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

#### Amning

Asenapin udskilles i mælk hos rotter under laktation. Det er ukendt, om asenapin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Amning bør afbrydes under behandling med Sycrest.

#### Fertilitet

Der er ikke observeret nedsat fertilitet i non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Asenapin kan give somnolens eller virke sløvende. Patienter bør derfor advares mod at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er sikre på, at behandling med Sycrest ikke påvirker dem negativt.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier med asenapin var døsigthed og angst. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Se pkt. 4.4 for nærmere oplysninger om andre alvorlige bivirkninger.

#### Tabeloversigt over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med asenapin-behandling er anført i nedenstående tabel. Tabellen er baseret på indberetning af bivirkninger fra kliniske forsøg og/eller brug efter markedsføring.

Alle bivirkninger er anført efter organklasse og hyppighed; meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				Neutropeni	
Immunsystemet			Allergiske reaktioner		
Metabolisme og ernæring		Vægtstigning Øget appetit	Hyperglykæmi		
Psykiske forstyrrelser	Angst				
Nervesystemet	Døsigthed	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonisme Sedation Svimmelhed Dysgeusi	Besvimelse Kramper Ekstrapyramidale bivirkninger Dysartri <i>Restless legs</i>	Malignt neuroleptikasyn drom	

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Øjne				Akkommodationsforstyrrelse	
Hjerte			Sinusbradykardi Grenblok QT-forlængelse i ekg Sinus takykardi		
Vaskulære sygdomme			Ortostatisk hypotension Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum				Lungeemboli	
Mave-tarm-kanalen		Oral hypæstesi Kvalme Øget sputsekretion	Hævet tunge Dysfagi Glossodyn Oral paræstesi Orale slimhindelæsioner (ulcerationer, blæredannelse og inflammation)		
Lever og galdeveje		Forhøjet alaninaminotransferase			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer					Fald*
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelstivhed		Rabdomyolyse	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode					Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Seksuel dysfunktion Amenorré	Gynækomasti Galaktoré	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed			

\* Se underafsnittet "Fald" nedenfor

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

I kliniske studier var forekomsten af ekstrapyramidale symptomer hos asenapin-behandlede patienter højere end placebo (15,4 % vs. 11,0 %).

Fra de kortvarige (6 ugers) skizofreni-studier var der en sammenhæng mellem dosis og respons for akatysi hos patienter behandlet med asenapin, og der var en stigende tendens til parkinsonisme med højere doser.

På baggrund af et mindre farmakokinetisk studie synes pædiatriske patienter at være mere følsomme over for dystoni ved initial dosering med asenapin, når en gradvis titreringsplan ikke blev fulgt (se pkt. 5.2). Incidensen af dystoni i kliniske studier med børn, hvor gradvis optitrering blev anvendt, var den samme som i studier med voksne.

#### *Vægtstigning*

I de kombinerede kortvarige og langvarige studier af skizofreni og bipolar mani hos voksne var den gennemsnitlige ændring i kropsvægt for asenapin-behandlede 0,8 kg. Andelen af patienter med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til endepunkt) i de kortvarige skizofreni-studier var 5,3 % for asenapin, sammenlignet med 2,3 % for placebo. Andelen af patienter med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til endepunkt) i de kortvarige studier af bipolar mani med fleksibel dosering var 6,5 % for asenapin, sammenlignet med 0,6 % for placebo.

I et 3-ugers placebokontrolleret, randomiseret studie vedrørende sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år med bipolar I lidelse var den gennemsnitlige vægtændring fra *baseline* til endepunkt for placebo og asenapin ved faste doser på 2,5 mg, 5 mg og 10 mg to gange dagligt henholdsvis 0,48, 1,72, 1,62 og 1,44 kg. Procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til dag 21) var 14,1 % for asenapin 2,5 mg to gange dagligt, 8,9 % for asenapin 5 mg to gange dagligt og 9,2 % for asenapin 10 mg to gange dagligt sammenlignet med 1,1 % for placebo. I det langvarige forlængelsesstudie (50 uger) oplevede i alt 34,8 % af forsøgspersonerne klinisk signifikant vægtstigning (dvs.  $\geq 7\%$  vægtstigning ved endepunktet). Totalt var den gennemsnitlige (SD) vægtstigning ved studiets endepunkt 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatisk hypotension*

Hypptigheden af ortostatisk hypotension hos ældre forsøgspersoner var 4,1 % sammenlignet med 0,3 % i den kombinerede fase 2/3-forsøgspopulation.

#### *Fald*

Fald kan forekomme som et resultat af en eller flere bivirkninger såsom: somnolens, ortostatisk hypotension, svimmelhed, ekstrapyramidale symptomer.

#### *Leverenzymmer*

Kortvarige asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) er almindeligt, især i starten af behandlingen.

#### *Andre bivirkninger*

Cerebrovaskulære hændelser er set hos patienter, som blev behandlet med asenapin, men der er ingen evidens for en større incidens i forhold til, hvad der forventes hos voksne mellem 18 og 65 år.

Asenapin har bedøvende egenskaber. Oral hypæstesi og oral paræstesi kan opstå umiddelbart efter administration og forsvinder sædvanligvis inden for 1 time.

Der har været post-marketing-indberetninger af alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med asenapin, herunder anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, angioødem, hævet tunge og svælg (faryngealt ødem).

#### *Pædiatrisk population*

Asenapin er ikke indiceret til behandling af børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2).

De klinisk relevante bivirkninger, der blev identificeret i studier af bipolar lidelse og skizofreni hos den pædiatriske population, var de samme som blev set i studier af bipolar lidelse og skizofreni hos voksne.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5\%$  og mindst to gange frekvensen for placebo) hos pædiatriske patienter med bipolar I lidelse var døsigthed, sedation, svimmelhed, dysgeusi, oral hypæstesi, oral paræstesi, kvalme, øget appetit, træthed samt vægtstigning (se *Vægtstigning* ovenfor).



De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5\%$  og mindst to gange frekvensen for placebo) hos pædiatriske patienter med skizofreni var døsighed, sedation, akatisi, svimmelhed og oral hypæstesi. Der var en statistisk signifikant højere incidens af patienter med  $\geq 7\%$  vægtstigning (fra *baseline* til endepunkt) sammenlignet med placebo (3,1 %) for Sycrest 2,5 mg to gange dagligt (9,5 %) og Sycrest 5 mg to gange dagligt (13,1 %).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering i asenapin-programmet. De rapporterede estimerede doser var mellem 15 og 400 mg. I de fleste tilfælde var det ikke klart, om asenapin var blevet taget sublingvalt. Behandlingsrelaterede bivirkninger omfattede agitation og forvirring, akatisi, orofacial dystoni, sedation og asymptomatiske EKG-fund (bradykardi, supraventrikulære komplekser, forsinkelse af den intraventrikulære overledning).

Ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med Sycrest er tilgængelig. Der er ingen specifik antidot til Sycrest. Muligheden for at flere lægemidler er involveret bør overvejes. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for at opdage mulige arytmier. Behandling af overdosering skal fokuseres på understøttende behandling omfattende opretholdelse af frie luftveje, ilttilskud og ventilation og symptombehandling. Hypotension og kredsløbskollaps bør behandles med passende foranstaltninger, såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika (adrenalin og dopamin bør ikke anvendes, da beta-stimulering kan forværre hypotension i tilfælde af Sycrest-induceret alfa-blokade). I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer bør antikolinerge lægemidler administreres. Tæt medicinsk overvågning og monitorering bør fortsætte, indtil patienten kommer sig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, antipsykotika, ATC-kode: N05AH05

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for asenapin er ikke fuldt klarlagt. Baseret på dets receptor farmakologi er det foreslået, at effekten af asenapin medieres gennem en kombination af antagonist aktivitet på D2 og 5-HT2A receptorer. Virkninger på andre receptorer fx 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, og  $\alpha$ 2-adrenerge receptorer, kan også bidrage til den kliniske effekt af asenapin.

#### Farmakodynamisk virkning

Asenapin udviser høj affinitet for 5-HT1A-, 5-HT1B-, 5-HT2A-, 5-HT2B-, 5-HT2C-, 5-HT5-, 5-HT6- og 5-HT7-serotoninreceptorer; D2-, D3-, D4- og D1-dopaminreceptorer;  $\alpha$ 1- og  $\alpha$ 2-adrenerge receptorer samt H1-histaminreceptorer, og moderat affinitet for H2-receptorer. I *in vitro*-analyser virker asenapin som en antagonist på disse receptorer. Asenapin har ikke nogen væsentlig affinitet for cholinerge muscarinreceptorer.

#### Klinisk virkning

##### *Klinisk virkning i bipolar I lidelse*

Virningen af asenapin i behandlingen af DSM-IV manisk episode eller blandingstilstande af bipolar I lidelse, med eller uden psykotiske træk, blev evalueret i to ens designede 3-ugers, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivt-kontrollerede (olanzapin) monoterapiforsøg med fleksibel dosering med henholdsvis 488 og 489 patienter. Alle patienter opfyldte *Diagnostic and Statistical*

*Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV)* diagnostiske kriterier for bipolar I lidelse, aktuel manisk episode (DSM-IV 296,4x) eller blandingstilstand (DSM-IV 296,6x) og havde en *Young Mania Rating Scale (YMRS)* score på  $\geq 20$  ved screening og *baseline*. Patienter med hurtige episodeskift blev ekskluderet fra disse studier. Asenapin viste bedre effekt end placebo i reduktion af maniske symptomer over 3 uger. Punkt estimerne [95 % CI] for ændringerne fra *baseline* til endepunkt i YMRS ved brug af LOCF-analyse (*last observation carried forward*) i de to studier var følgende: -11,5 [-13,0, -10,0] for asenapin *versus* -7,8 [-10,0, -5,6] for placebo og -10,8 [-12,3, -9,3] for asenapin *versus* -5,5 [-7,5, -3,5] for placebo. En statistisk signifikant forskel mellem asenapin og placebo blev set så tidligt som dag 2.

Patienter fra to pivotale 3-ugers forsøg indgik i et 9-ugers forlængelsesforsøg. Der blev påvist vedligeholdelse af effekten op til 12 uger efter den primære randomisering.

I et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret 3-ugers parallelgruppe-studie med fast dosis hos forsøgspersoner, der oplevede akut manisk eller blandingstilstand af bipolar I lidelse, og som involverede 367 patienter, hvoraf 126 fik placebo, 122 fik asenapin 5 mg to gange dagligt, og 119 fik asenapin 10 mg to gange dagligt, blev den primære hypotese vedrørende virkning bekræftet. Begge asenapin-doser (5 mg to gange dagligt og 10 mg to gange dagligt) viste bedre effekt end placebo og udviste statistisk signifikant forbedring i ændring fra *baseline* i total YMRS-score ved dag 21 sammenlignet med placebo. På baggrund af en LOCF-analyse, som omfattede alle behandlede patienter, var forskellen i gennemsnitlig LS-ændring (mindste kvadraters metode) fra *baseline* til dag 21 i total YMRS-score mellem asenapin 5 mg to gange dagligt og placebo -3,1 points (95 % CI [-5,7; -0,5];  $p = 0,0183$ ). Forskellen i gennemsnitlig LS-ændring fra *baseline* til dag 21 i total YMRS-score mellem asenapin 10 mg to gange dagligt og placebo var -3,0 point (95 % CI [-5,6; -0,4];  $p = 0,0244$ ). En statistisk signifikant forskel mellem asenapin og placebo sås allerede på dag 2. I dette kortvarige, kontrollerede studie med fast dosis var der ikke evidens for øget fordel af 10 mg to gange dagligt i forhold til 5 mg to gange dagligt.

I et 12-ugers placebo-kontrolleret studie med 326 patienter, som havde manisk episode eller blandingstilstande af bipolar I lidelse, med eller uden psykotiske træk, som delvist ikke responderede på 2-ugers lithium eller valproat monoterapi ved terapeutiske serumniveauer, resulterede en tilføjelse af asenapin som supplerende behandling i en bedre effekt af lithium eller valproat monoterapi i uge 3 (punkttestimerne [95 % CI] for ændringerne fra *baseline* til endepunkt i YMRS ved brug af LOCF analyse var -10,3 [-11,9, -8,8] for asenapin og -7,9 [-9,4, -6,4] for placebo) og i uge 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] for asenapin og -9,3 [-11,8, -7,6] for placebo) ved reduktion af maniske symptomer.

#### Pædiatrisk population

Asenapin er ikke indiceret til behandling af børn og unge patienter under 18 år (se pkt. 4.2).

Sycrests sikkerhed og virkning blev vurderet hos 403 pædiatriske patienter med bipolar I lidelse, som deltog i et enkelt 3-ugers placebokontrolleret, dobbeltblindet studie, hvoraf 302 patienter fik Sycrest i faste doser fra 2,5 mg til 10 mg to gange dagligt. Studieresultaterne var statistisk signifikant højere for alle tre Sycrest doser til forbedring af den totale YMRS-score målt ved ændring fra *baseline* til dag 21 sammenlignet med placebo. Langtidsvirkning kunne ikke fastlægges i et 50-ugers ukontrolleret, åbent forlængelsesstudie. De klinisk relevante bivirkninger identificeret i de pædiatriske studier var generelt de samme, som blev set i voksenstudierne. Imidlertid synes de negative behandlingsrelaterede virkninger på vægtstigning og plasmalipidprofil at være mere udtalte end observeret i studier hos voksne.

Der blev ikke påvist virkning af Sycrest i et 8-ugers placebokontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret studie med faste doser hos 306 patienter i alderen 12-17 år med skizofreni, der fik doserne 2,5 og 5 mg to gange dagligt.

De pædiatriske studier med Sycrest blev udført med sublinguale resoribletter med smag.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sycrest i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved bipolar I lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter sublingual administration absorberes asenapin hurtigt og maksimal plasmakoncentration opnås efter 0,5 til 1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed af 5 mg asenapin indgivet sublingualt er 35 %. Den absolutte biotilgængelighed af asenapin, når den sluges, er lav (< 2 % med en oral tabletformulering). Indtag af vand flere (2 eller 5) minutter efter indtagelse af asenapin resulterede i et fald (hhv. 19 % og 10 %) i eksponering af asenapin. Indtagelse af mad og drikke bør derfor undgås i 10 minutter efter administration (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Asenapin fordeles hurtigt og har et stort fordelingsvolumen (ca. 20-25 l/kg), hvilket indikerer stor ekstravaskulær fordeling. Asenapin er bundet (95 %) til plasmaproteiner herunder albumin og surt  $\alpha$ 1-glykoprotein.

### Biotransformation

Asenapin bliver i stor udstrækning metaboliseret. Direkte glucuronidering (medieret af UGT1A4) og CYP-medieret (primært CYP1A2 med bidrag af 2D6 og 3A4) oxidation og demetylering er de primære metaboliske veje for asenapin. I et *in vivo* studie i mennesker med radioaktivt mærket asenapin fandt man følgende metabolitter af asenapin i plasma: i størst mængde asenapin N<sup>+</sup>-glucuronide; andre inkluderede N-desmethy lasenapin, N-desmethy lasenapin N-carbamoyl glucuronide og uomdannet asenapin i mindre mængder. Sycrests aktivitet skyldes hovedsagelig uomdannet asenapin.

Asenapin er en svag inhibitor af CYP2D6. Asenapin skaber ikke induktion af CYP1A2- eller CYP3A4-aktivitet i dyrkede humane hepatocytter. Samtidig administration af asenapin og kendte inhibitorer, inducere eller substrater af disse metaboliske veje, er blevet studeret i en række lægemiddel-interaktionsstudier (se pkt. 4.5).

### Elimination

Asenapin er et stof med høj clearance, med en clearance efter intravenøs indgift på 52 l/time. I et massebalanceforsøg blev størstedelen af den radioaktive dosis genfundet i urin (ca. 50 %) og fæces (ca. 40 %). Heraf blev kun en lille mængde uomdannet stof udskilt i fæces (5-16 %). Efter en indledende hurtigere distribution fase, er den terminale halveringstid af asenapin cirka 24 timer.

### Linearitet/non-linearitet

En forøgelse af dosis fra 5 til 10 mg to gange dagligt (en fordobling) resulterer i mindre end lineære (1,7 gange) stigninger i både omfanget af eksponering og maksimal koncentration. At stigningen af C<sub>max</sub> og AUC med dosis er mindre end proportional kan muligvis tilskrives begrænsninger i absorptionskapacitet fra mundslimhinden efter sublingual administration.

Ved dosering to gange dagligt, opnås steady-state inden for 3 dage. Samlet set svarer steady-state farmakokinetik af asenapin til enkeltdosis farmakokinetik.

### Farmakokinetik i specielle populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for asenapin var ens blandt patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), blev en 7 gange forøgelse i asenapin eksponering observeret (se pkt. 4.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for asenapin efter en enkelt dosis på 5 mg asenapin var ens blandt patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Der er ingen erfaring med asenapin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion med en kreatinin clearance på mindre end 15 ml/min.

#### *Ældre*

Hos ældre patienter (mellem 65 og 85 år) er eksponeringen for asenapin cirka 30 % højere end hos yngre voksne.

#### *Pædiatrisk population (børn og unge)*

I et farmakokinetisk studie med sublinguale resoribletter uden smag med doser på 5 mg to gange dagligt er farmakokinetikken for asenapin hos unge patienter (12 til 17 år, inklusive) den samme som hos voksne. Hos unge, har dosering på 10 mg to gange dagligt ikke resulteret i øget eksponering i forhold til 5 mg to gange dagligt.

I et andet farmakokinetisk studie med sublinguale resoribletter med smag medførte en dosis på 10 mg to gange dagligt i en pædiatrisk population (i alderen 10 til 17 år, begge inklusive) en omtrentlig dosisproportional stigning i asenapineksponeringen sammenlignet med 5 mg to gange dagligt.

#### *Køn*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at der ikke er tegn på kønsrelaterede forskelle i farmakokinetikken for asenapin.

#### *Race*

I en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke fundet klinisk relevante virkninger af race på asenapins farmakokinetik.

#### *Rygestatus*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at rygning (der inducerer CYP1A2), ikke har nogen indflydelse på clearance af asenapin. I en særlig undersøgelse, havde samtidig rygning under administration af en enkelt 5 mg sublingual dosis ingen effekt på farmakokinetikken af asenapin.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi. Toksicitetsstudier efter gentagne doser på rotter og hunde viste primært dosisbegrænsende farmakologiske effekter, såsom sedation. Desuden blev der observeret prolaktin-medierede virkninger på brystkirtler og forstyrrelser af brunstcyklus. Hos hunde resulterede høje orale doser i hepatotoksicitet, hvilket ikke blev observeret efter kronisk intravenøs administration. Asenapin har en vis affinitet til melaninholdigt væv. Men når det blev testet *in vitro* sås der ingen fototoksicitet. Endvidere viste histopatologiske undersøgelser af øjnene fra hunde behandlet kronisk med asenapin ingen tegn på okulær toksicitet, hvilket demonstrerer fravær af fototoksisk risiko. Asenapin var ikke genotoksisk i en serie af tests. I et subkutan karcinogenicitet studie på rotter og mus, blev der ikke observeret stigninger i forekomsten af tumorer. I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Asenapin forringede ikke fertiliteten hos rotter og var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Embryotoksicitet blev fundet i reproduktionstoksicitetsstudier ved brug af rotter og kaniner. Asenapin forårsagede mild maternel toksicitet og let forsinket skeletudvikling hos fosteret. Efter oral indgift af asenapin hos drægtige kaniner i organogenesefasen, påvirkede asenapin legemsvægten ved den høje dosis på 15 mg·kg<sup>-1</sup> to gange dagligt. Ved denne dosis faldt den føtale kropsvægt. Når asenapin blev indgivet intravenøst til drægtige kaniner, blev der ikke observeret tegn på embryotoksicitet. Hos rotter, blev der ved oral eller intravenøs indgift under organogenesen eller hele drægtighedsperioden observeret embryoføtal toksicitet (øget risiko for tab af graviditet, nedsat føtal vægt og forsinket

ossifikation) observeret efter oral eller intravenøs indgift under organogenesen eller hele drægtighedsperioden. Der blev observeret øget neonatal dødelighed blandt afkommet af hunrotter behandlet under drægtighed og laktation. Fra en kryds-foster undersøgelse blev det konkluderet, at de asenapin-inducerede peri- og postnatale tab, er forårsaget af svækkelse af ungerne snarere end ændret yngelpleje hos moderen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Gelatine  
Mannitol (E421)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Oplukkelige aluminium/aluminium blisterpakninger (åbnes ved træk i den farvede flap), i kartoner af 20, 60 eller 100 resoribletter, sublinguale, pr. karton.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. september 2010  
Dato for seneste fornyelse: 5. maj 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sycrest 10 mg resoribletter, sublinguale

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver sublingual resoriblet indeholder 10 mg asenapin (som maleat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Resoriblet, sublingual

Runde, hvide til råhvide resoribletter, sublinguale, præget med "10" på den ene side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Sycrest er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar affektiv sindslidelse (Bipolar I disorder) hos voksne.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede initialdosis af Sycrest som monoterapi er 5 mg to gange dagligt. En dosis skal tages om morgenen og en dosis om aftenen. Dosis kan øges til 10 mg to gange dagligt på baggrund af individuelt respons og tolerabilitet. Se pkt. 5.1. Ved kombinationsterapi anbefales en startdosis på 5 mg to gange dagligt. Afhængig af klinisk respons og tolerabilitet hos den enkelte patient kan dosis øges til 10 mg to gange dagligt.

#### Specielle populationer

##### *Ældre*

Sycrest bør anvendes med forsigtighed hos ældre. Der er en begrænset mængde data til rådighed omkring virkning hos patienter i alderen 65 år og ældre. De tilgængelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen erfaring med asenapin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som har en kreatininclearance på mindre end 15 ml/min.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjusteringer for patienter med let nedsat leverfunktion. Muligheden for forhøjet plasmaniveau af asenapin hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) kan ikke udelukkes, og forsigtighed tilrådes. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) er asenapin-eksponering 7-dobbelt. Sycrest anbefales derfor ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion.

##### *Pædiatrisk population*

Der er udført et farmakokinetisk studie og et kortvarigt studie vedrørende virkning og sikkerhed i en pædiatrisk population (i alderen 10-17 år) med maniske episoder eller blandingstilstande af bipolar I

lidelse. Langtidssikkerheden hos denne population blev undersøgt i et 50-ugers åbent, ukontrolleret forlængelsesstudie. De nuværende tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Resoribletten bør ikke tages ud af blisterpakningen, før den skal indtages. Hænderne skal være tørre, når resoribletten røres. Resoribletten bør ikke presses igennem blisterpakningen. Blisterpakningen bør ikke rives i stykker eller flånes. Den farvede flap trækkes tilbage og resoribletten tages forsigtigt ud. Resoribletten må ikke knuses.

For at sikre optimal absorption skal Sycrest sublingual resoribletten placeres under tungen og opløses helt. Resoribletten vil blive opløst af spyt i løbet af få sekunder. Sycrest sublinguale resoribletter må ikke tygges eller sluges. Man bør undgå at spise og drikke i 10 minutter efter indtag.

Når Sycrest tages i kombination med andre lægemidler skal Sycrest tages til sidst.

Behandling med Sycrest anbefales ikke til patienter, der ikke er i stand til at efterkomme denne indgivelsesmåde, da biotilgængeligheden af asenapin, når det sluges, er lav (< 2 % med en oral tabletformulering).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Ældre patienter med demensrelateret psykose

Ældre patienter med demensrelateret psykose, som er i behandling med antipsykotiske midler har en større risiko for dødsfald.

Sycrest er ikke godkendt til behandling af patienter med demensrelateret psykose og anbefales ikke til denne specielle patientgruppe.

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS), som er karakteriseret ved hypertermi, muskelstivhed, autonom ustabilitet, ændret bevidsthed og forhøjet niveau af kreatininfosfokinase i serum er blevet set ved brug af antipsykotika inklusive asenapin. Yderligere kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt.

Sycrest skal seponeres, hvis en patient udvikler tegn og symptomer på NMS.

#### Kramper

Der er i kliniske studier lejlighedsvis set tilfælde af kramper under behandling med asenapin. Sycrest bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald eller på anden måde er i risiko for at udvikle kramper.

#### Selv mord

Risikoen for et selvmordsforsøg er øget hos patienter med psykotiske lidelser og bipolar lidelse. Tæt opsyn af højrisikopatienter bør ledsage behandlingen.

#### Ortostatisk hypotension

Asenapin kan give ortostatisk hypotension og besvimelse specielt tidligt i behandlingen, hvilket sandsynligvis skyldes dets  $\alpha$ 1-adrenerge antagonistiske egenskaber. Ældre patienter har især risiko for at opleve ortostatisk hypotension (se pkt. 4.8). I kliniske studier er der lejlighedsvis set tilfælde af besvimelser under behandling med Sycrest. Sycrest bør anvendes med forsigtighed hos ældre patienter og hos patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjertesvigt, myokardie infarkt eller



iskæmisk hjertelidelse, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom eller tilstande der prædisponerer for hypotension (f.eks. dehydrering og hypovolæmi).

#### Tardiv dyskinesi

Lægemedler med dopaminreceptor antagonistiske egenskaber har været associeret med induktion af tardiv dyskinesi, som er karakteriseret ved rytmiske, ufrivillige bevægelser af hovedsagelig tungen og/eller ansigtet. I kliniske studier er tilfælde af tardiv dyskinesi sommetider set under behandling med asenapin. Forekomst af ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardiv dyskinesi. Seponering bør overvejes, hvis der opstår tegn eller symptomer på tardiv dyskinesi hos patienter, som behandles med Sycrest.

#### Hyperprolaktinæmi

Der er observeret forhøjelse af prolaktinniveauer hos nogle patienter i behandling med Sycrest. I kliniske studier er der set få bivirkninger relateret til unormalt prolaktinniveau.

#### QT-interval

Klinisk relevant QT-forlængelse ser ikke ud til at forekomme med asenapin. Der skal udvises forsigtighed ved ordineret af Sycrest til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom eller med familiær disposition til QT-forlængelse og ved samtidig brug af andre lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

#### Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er set hyperglykæmi eller forværring af allerede eksisterende diabetes hos patienter i behandling med asenapin. Vurdering af forholdet mellem anvendelsen af atypiske antipsykotika og forstyrrelser i glukoseomsætningen kompliceres af muligheden for en øget baggrundsrisiko for diabetes mellitus hos patienter med skizofreni eller bipolar lidelse samt den stigende hyppighed af diabetes mellitus i den generelle population. Der anbefales passende klinisk monitorering hos diabetespatienter og hos patienter med risikofaktorer for udvikling af diabetes mellitus.

#### Dysfagi

Synkeproblemer og aspiration har været associeret med antipsykotisk behandling. Der er set tilfælde af dysfagi hos patienter behandlet med Sycrest.

#### Kropstemperaturregulering

Forstyrrelser af kroppens evne til at nedsætte kernetemperatur er blevet tilskrevet antipsykotiske lægemidler. Bedømt ud fra de kliniske studier er det blevet konkluderet, at asenapin ikke synes at være associeret med problemer med dysregulering af kropstemperaturen. Der bør udvises forsigtighed ved ordination af Sycrest til patienter, som vil opleve forhold, der kan bidrage til en stigning i kroppens kernetemperatur, f.eks. motionerer ihærdigt, udsættes for ekstrem varme, samtidig får lægemidler med antikolinerg aktivitet eller som påvirkes af dehydrering.

#### Patienter med svært nedsat leverfunktion

Asenapin-eksponering er 7-dobbelt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C). Sycrest anbefales derfor ikke til disse patienter.

#### Parkinsons sygdom og Lewy Body-demens

Læger bør afveje risici *versus* fordele ved ordination af Sycrest til patienter med Parkinsons sygdom eller Lewy Body-demens, da begge grupper kan have øget risiko for Malignt Neuroleptisk Syndrom samt have en øget følsomhed for antipsykotika. Tegn på denne øgede sensitivitet kan være forvirring, sløvhed, postural ustabilitet med hyppige fald samt ekstrapyramidale symptomer.

#### Fald

Asenapin kan give bivirkninger såsom somnolens, ortostatisk hypotension, svimmelhed og ekstrapyramidale symptomer, som kan medføre fald og dermed også frakturer eller andre skader. Patienter med risiko for fald skal vurderes før ordination af asenapin.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den primære virkning af asenapin på centralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør der udvises forsigtighed, når det tages i kombination med andre centralt virkende lægemidler. Patienter bør rådes til at undgå indtagelse af alkohol, mens de tager Sycrest.

### Risiko for at andre lægemidler påvirker Sycrest

Asenapin udskilles primært ved direkte glucuronidering af UGT1A4 og oxidativ metabolisme ved cytochrom P450-isoenzymet (overvejende CYP1A2). De potentielle effekter af inhibitorer og en inducer af flere af disse enzymveje på asenapins farmakokinetik blev undersøgt specifikt fluvoxamin (CYP1A2-inhibitor), paroxetin (CYP2D6-inhibitor), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4-inhibitor), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2-inhibitor), carbamazepin (CYP3A4/1A2-inducer) og valproat (UGT inhibitor). Bortset fra fluvoxamin, førte ingen af de interagerende lægemidler til klinisk relevante ændringer i asenapins farmakokinetik.

En kombineret administration med en enkeltdosis af asenapin 5 mg og fluvoxamin 25 mg to gange dagligt resulterede i en 29 % forøgelse af asenapins AUC. Den fulde terapeutiske dosis af fluvoxamin forventes at give en større forøgelse af plasmakoncentrationen for asenapin.

Samtidig administration af asenapin og fluvoxamin bør derfor håndteres med forsigtighed.

### Risiko for at Sycrest påvirker andre lægemidler

Sycrest kan forstærke effekten af visse antihypertensive midler, pga. dens  $\alpha$ 1-adrenerge antagonisme med mulighed for at inducere ortostatisk hypotension (se pkt. 4.4).

Asenapin kan have antagonistisk effekt på levodopa og dopaminagonister. Hvis denne kombination anses for nødvendig, bør den laveste effektive dosis af hver behandling ordineres.

*In vitro* forsøg indikerer, at asenapin er en svag hæmmer af CYP2D6. Kliniske lægemiddelinteraktionsstudier, som undersøgte asenapins effekt på CYP2D6-hæmning, viste følgende resultater:

- Efter samtidig indgift af dextromethorphan og asenapin hos raske forsøgspersoner, blev forholdet mellem dextrophan/dextromethorphan (DX/DM), som en markør for CYP2D6-aktivitet, målt. Behandling med 5 mg asenapin to gange dagligt resulterede i et minimalt fald i DX/DM-forholdet til 0,43, hvilket tyder på CYP2D6-hæmning. I samme undersøgelse faldt DX/DM forholdet til 0,032 ved behandling med 20 mg paroxetin dagligt.
- I en separat undersøgelse, påvirkede samtidig indgift af en enkelt 75 mg dosis imipramin og en enkelt 5 mg dosis af asenapin ikke plasmakoncentrationen af metabolitten desipramin (et CYP2D6-substrat).
- I et forsøg med 15 raske forsøgspersoner resulterede samtidig indgift af en enkelt 20 mg dosis af paroxetin (et CYP2D6-substrat og hæmmer), under behandling med 5 mg asenapin to gange dagligt næsten i en fordobling i paroxetin-eksponering.

*In vivo* synes asenapin højst at være en svag hæmmer af CYP2D6. Asenapin kan dog forstærke den hæmmende effekt af paroxetin på dets egen metabolisme.

Samtidig administration af Sycrest og lægemidler, der både er substrater og inhibitorer af CYP2D6 bør derfor håndteres med forsigtighed.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Sycrest til gravide kvinder. Asenapin var ikke teratogent i dyreforsøg. Maternel og embryotoksisk effekt blev fundet i dyreforsøg (se pkt. 5.3).

Nyfødte børn, der har været udsat for antipsykotika (inklusive Sycrest) under tredje trimester af graviditeten, har risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale symptomer og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, respirationsbesvær eller problemer med fødeindtagelse hos nyfødte børn. Derfor bør nyfødte børn overvåges nøje.

Sycrest bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med asenapin, og kun hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

#### Amning

Asenapin udskilles i mælk hos rotter under laktation. Det er ukendt, om asenapin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Amning bør afbrydes under behandling med Sycrest.

#### Fertilitet

Der er ikke observeret nedsat fertilitet i non-kliniske studier (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Asenapin kan give somnolens eller virke sløvende. Patienter bør derfor advares mod at føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil de er sikre på, at behandling med Sycrest ikke påvirker dem negativt.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i kliniske studier med asenapin var døsigthed og angst. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner er rapporteret. Se pkt. 4.4 for nærmere oplysninger om andre alvorlige bivirkninger.

#### Tabeloversigt over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger i forbindelse med asenapin-behandling er anført i nedenstående tabel. Tabellen er baseret på indberetning af bivirkninger fra kliniske forsøg og/eller brug efter markedsføring.

Alle bivirkninger er anført efter organklasse og hyppighed; meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				Neutropeni	
Immunsystemet			Allergiske reaktioner		
Metabolisme og ernæring		Vægtstigning Øget appetit	Hyperglykæmi		
Psykiske forstyrrelser	Angst				
Nervesystemet	Døsigthed	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonisme Sedation Svimmelhed Dysgeusi	Besvimelse Kramper Ekstrapyramidale bivirkninger Dysartri <i>Restless legs</i>	Malignt neuroleptika syndrom	

Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Øjne				Akkommodationsforstyrrelse	
Hjerte			Sinusbradykardi Grenblok QT-forlængelse i ekg Sinus takykardi		
Vaskulære sygdomme			Ortostatisk hypotension Hypotension		
Luftveje, thorax og mediastinum				Lungeemboli	
Mave-tarm-kanalen		Oral hypæstesi Kvalme Øget sputsekretion	Hævet tunge Dysfagi Glossodyn Oral paræstesi Orale slimhindelæsioner (ulcerationer, blæredannelse og inflammation)		
Lever og galdeveje		Forhøjet alaninaminotransferase			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer					Fald*
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelstivhed		Rabdomyolyse	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode					Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Seksuel dysfunktion Amenorré	Gynækomasti Galaktoré	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed			

\* Se underafsnittet "Fald" nedenfor

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

I kliniske studier var forekomsten af ekstrapyramidale symptomer hos asenapin-behandlede patienter højere end placebo (15,4 % vs. 11,0 %).

Fra de kortvarige (6 ugers) skizofreni-studier var der en sammenhæng mellem dosis og -respons for akatisi hos patienter behandlet med asenapin, og der var en stigende tendens til parkinsonisme med højere doser.

På baggrund af et mindre farmakokinetisk studie synes pædiatriske patienter at være mere følsomme over for dystoni ved initial dosering med asenapin, når en gradvis titreringsplan ikke blev fulgt (se pkt. 5.2). Incidensen af dystoni i kliniske studier med børn, hvor gradvis optitrering blev anvendt, var den samme som i studier med voksne.

#### *Vægtstigning*

I de kombinerede kortvarige og langvarige studier af skizofreni- og bipolar mani hos voksne, var den gennemsnitlige ændring i kropsvægt for asenapin-behandlede 0,8 kg. Andelen af patienter med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til endepunkt) i de kortvarige skizofreni-studier var 5,3 % for asenapin, sammenlignet med 2,3 % for placebo. Andelen af patienter med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til endepunkt) i de kortvarige studier af bipolar mani med fleksibel dosering var 6,5 % for asenapin, sammenlignet med 0,6 % for placebo.

I et 3-ugers placebokontrolleret, randomiseret studie vedrørende sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år med bipolar I lidelse var den gennemsnitlige vægtændring fra *baseline* til endepunkt for placebo og asenapin ved faste doser på 2,5 mg, 5 mg og 10 mg to gange dagligt henholdsvis 0,48, 1,72, 1,62 og 1,44 kg. Procentdelen af forsøgspersoner med klinisk signifikant vægtstigning ( $\geq 7\%$  vægtstigning fra *baseline* til dag 21) var 14,1 % for asenapin 2,5 mg to gange dagligt, 8,9% for asenapin 5 mg to gange dagligt og 9,2 % for asenapin 10 mg to gange dagligt sammenlignet med 1,1 % for placebo. I det langvarige forlængelsesstudie (50 uger) oplevede i alt 34,8 % af forsøgspersonerne klinisk signifikant vægtstigning (dvs.  $\geq 7\%$  vægtstigning ved endepunktet). Totalt var den gennemsnitlige (SD) vægtstigning ved studiets endepunkt 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatisk hypotension*

Hypigheden af ortostatisk hypotension hos ældre forsøgspersoner var 4,1 % sammenlignet med 0,3 % i den kombinerede fase 2/3-forsøgspopulation.

#### *Fald*

Fald kan forekomme som et resultat af en eller flere bivirkninger såsom: somnolens, ortostatisk hypotension, svimmelhed, ekstrapyramidale symptomer.

#### *Leverenzymmer*

Kortvarige asymptomatiske forhøjelser af leveraminotransferaser, alanin-aminotransferase (ALAT) og aspartat-aminotransferase (ASAT) er almindeligt, især i starten af behandlingen.

#### *Andre bivirkninger*

Cerebrovaskulære hændelser er set hos patienter, som blev behandlet med asenapin, men der er ingen evidens for en større incidens i forhold til, hvad der forventes hos voksne mellem 18 og 65 år.

Asenapin har bedøvende egenskaber. Oral hypæstesi og oral paræstesi kan opstå umiddelbart efter administration og forsvinder sædvanligvis indenfor 1 time.

Der har været post-marketing-indberetninger af alvorlige overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der er blevet behandlet med asenapin, herunder anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, angioødem, hævet tunge og svælg (faryngealt ødem).

#### *Pædiatrisk population*

Asenapin er ikke indiceret til behandling af børn og unge under 18 år (se pkt. 4.2).

De klinisk relevante bivirkninger, der blev identificeret i studier af bipolar lidelse og skizofreni hos den pædiatriske population, var de samme som blev set i studier af bipolar lidelse og skizofreni hos voksne.

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5\%$  og mindst to gange frekvensen for placebo) hos pædiatriske patienter med bipolar I lidelse var døsigthed, sedation, svimmelhed, dysgeusi, oral hypæstesi, oral paræstesi, kvalme, øget appetit, træthed samt vægtstigning (se *Vægtstigning* ovenfor).

De hyppigst rapporterede bivirkninger ( $\geq 5\%$  og mindst to gange frekvensen for placebo) hos pædiatriske patienter med skizofreni var døsighed, sedation, akatisi, svimmelhed og oral hypæstesi. Der var en statistisk signifikant højere incidens af patienter med  $\geq 7\%$  vægtstigning (fra *baseline* til endepunkt) sammenlignet med placebo (3,1%) for Sycrest 2,5 mg to gange dagligt (9,5%) og Sycrest 5 mg to gange dagligt (13,1%).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Der er rapporteret få tilfælde af overdosering i asenapin-programmet. De rapporterede estimerede doser var mellem 15 og 400 mg. I de fleste tilfælde var det ikke klart, om asenapin var blevet taget sublingvalt. Behandlingsrelaterede bivirkninger omfattede agitation og forvirring, akatisi, orofacial dystoni, sedation og asymptomatiske EKG-fund (bradykardi, supraventrikulære komplekser, forsinkelse af den intraventrikulære overledning).

Ingen specifik information vedrørende behandling af overdosering med Sycrest er tilgængelig. Der er ingen specifik antidot til Sycrest. Muligheden for at flere lægemidler er involveret bør overvejes. Kardiovaskulær monitorering er nødvendig for at opdage mulige arytmier. Behandling af overdosering skal fokuseres på understøttende behandling omfattende opretholdelse af frie luftveje, ilttilskud og ventilation og symptombehandling. Hypotension og kredsløbskollaps bør behandles med passende foranstaltninger, såsom intravenøs væske og/eller sympatomimetika (adrenalin og dopamin bør ikke anvendes, da beta-stimulering kan forværre hypotension i tilfælde af Sycrest-induceret alfa-blokade). I tilfælde af svære ekstrapyramidale symptomer bør antikolinerge lægemidler administreres. Tæt medicinsk overvågning og monitorering bør fortsætte indtil patienten kommer sig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, antipsykotika, ATC-kode: N05AH05

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for asenapin er ikke fuldt klarlagt. Baseret på dets receptor farmakologi er det foreslået, at effekten af asenapin medieres gennem en kombination af antagonist aktivitet på D2 og 5-HT<sub>2A</sub> receptorer. Virkninger på andre receptorer fx 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, D<sub>3</sub>, og  $\alpha$ 2-adrenerge receptorer, kan også bidrage til den kliniske effekt af asenapin.

#### Farmakodynamisk virkning

Asenapin udviser høj affinitet for 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>5</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- og 5-HT<sub>7</sub>-serotoninreceptorer; D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- og D<sub>1</sub>-dopaminreceptorer;  $\alpha$ 1- og  $\alpha$ 2-adrenerge receptorer samt H<sub>1</sub>-histaminreceptorer, og moderat affinitet for H<sub>2</sub>-receptorer. I *in vitro*-analyser virker asenapin som en antagonist på disse receptorer. Asenapin har ikke nogen væsentlig affinitet for cholinerge muscarinreceptorer.

#### Klinisk virkning

##### *Klinisk virkning i bipolar I lidelse*

Virningen af asenapin i behandlingen af DSM-IV manisk episode eller blandingstilstande af bipolar I lidelse, med eller uden psykotiske træk, blev evalueret i to ens designede 3-ugers, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivt-kontrollerede (olanzapin) monoterapiforsøg med fleksibel dosering med henholdsvis 488 og 489 patienter. Alle patienter opfyldte *Diagnostic and Statistical*

*Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM IV)* diagnostiske kriterier for bipolar I lidelse, aktuel manisk episode (DSM-IV 296,4x) eller blandingsepisode (DSM-IV 296,6x) og havde en *Young Mania Rating Scale (YMRS)* score på  $\geq 20$  ved screening og *baseline*. Patienter med hurtige episodeskift blev ekskluderet fra disse studier. Asenapin viste bedre effekt end placebo i reduktion af maniske symptomer over 3 uger. Punkt estimaterne [95 % CI] for ændringerne fra *baseline* til endepunkt i YMRS ved brug af LOCF-analyse (*last observation carried forward*) i de to studier var følgende: -11,5 [-13,0, -10,0] for asenapin *versus* -7,8 [-10,0, -5,6] for placebo og -10,8 [-12,3, -9,3] for asenapin *versus* -5,5 [-7,5, -3,5] for placebo. En statistisk signifikant forskel mellem asenapin og placebo blev set så tidligt som dag 2.

Patienter fra to pivotale 3-ugers forsøg indgik i et 9-ugers forlængelsesforsøg. Der blev påvist vedligeholdelse af effekten op til 12 uger efter den primære randomisering.

I et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret 3-ugers parallelgruppe-studie med fast dosis hos forsøgspersoner, der oplevede akut manisk eller blandingstilstand af bipolar I lidelse, og som involverede 367 patienter, hvoraf 126 fik placebo, 122 fik asenapin 5 mg to gange dagligt, og 119 fik asenapin 10 mg to gange dagligt, blev den primære hypotese vedrørende virkning bekræftet. Begge asenapin-doser (5 mg to gange dagligt og 10 mg to gange dagligt) viste bedre effekt end placebo og udviste statistisk signifikant forbedring i ændring fra *baseline* i total YMRS-score ved dag 21 sammenlignet med placebo. På baggrund af en LOCF-analyse, som omfattede alle behandlede patienter, var forskellen i gennemsnitlig LS-ændring (mindste kvadraters metode) fra *baseline* til dag 21 i total YMRS-score mellem asenapin 5 mg to gange dagligt og placebo -3,1 points (95 % CI [-5,7; -0,5];  $p = 0,0183$ ). Forskellen i gennemsnitlig LS-ændring fra *baseline* til dag 21 i total YMRS-score mellem asenapin 10 mg to gange dagligt og placebo var -3,0 point (95 % CI [-5,6; -0,4];  $p = 0,0244$ ). En statistisk signifikant forskel mellem asenapin og placebo sås allerede på dag 2. I dette kortvarige, kontrollerede studie med fast dosis var der ikke evidens for øget fordel af 10 mg to gange dagligt i forhold til 5 mg to gange dagligt.

I et 12-ugers placebo-kontrolleret studie med 326 patienter, som havde manisk episode eller blandingstilstande af bipolar I lidelse, med eller uden psykotiske træk, som delvist ikke responderede på 2-ugers lithium eller valproat monoterapi ved terapeutiske serumniveauer, resulterede tilføjelse af asenapin som supplerende behandling i en bedre effekt af lithium eller valproat monoterapi i uge 3 (punktestimaterne [95 % CI] for ændringerne fra *baseline* til endepunkt i YMRS ved brug af LOCF analyse var -10,3 [-11,9, -8,8] for asenapin og -7,9 [-9,4, -6,4] for placebo) og i uge 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] for asenapin og -9,3 [-11,8, -7,6] for placebo) ved reduktion af maniske symptomer.

#### Pædiatrisk population

Asenapin er ikke indiceret til behandling af børn og unge patienter under 18 år (se pkt. 4.2).

Sycrests sikkerhed og virkning blev vurderet hos 403 pædiatriske patienter med bipolar I lidelse, som deltog i et enkelt, 3-ugers, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie, hvoraf 302 patienter fik Sycrest i faste doser fra 2,5 mg til 10 mg to gange dagligt. Studieresultaterne var statistisk signifikant højere for alle tre Sycrest doser til forbedring af den totale YMRS-score målt ved ændring fra *baseline* til dag 21 sammenlignet med placebo. Langtidsvirkning kunne ikke fastlægges i et 50-ugers ukontrolleret, åbent forlængelsesstudie. De klinisk relevante bivirkninger identificeret i de pædiatriske studier var generelt de samme, som blev set i voksenstudierne. Imidlertid synes de negative behandlingsrelaterede virkninger på vægtstigning og plasmalipidprofil at være mere udtalte end observeret i studier hos voksne.

Der blev ikke påvist virkning af Sycrest i et 8-ugers, placebokontrolleret, dobbeltblindet, randomiseret studie med faste doser hos 306 patienter i alderen 12-17 år med skizofreni, der fik doserne 2,5 og 5 mg to gange dagligt.

De pædiatriske studier med Sycrest blev udført med sublinguale resoribletter med smag.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Sycrest i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved bipolar I lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Efter sublingual administration absorberes asenapin hurtigt og maksimal plasmakoncentration opnås efter 0,5 til 1,5 time. Den absolutte biotilgængelighed af 5 mg asenapin indgivet sublingualt er 35 %. Den absolutte biotilgængelighed af asenapin, når den sluges, er lav (< 2 % med en oral tablet formulering). Indtag af vand flere (2 eller 5) minutter efter indtagelse af asenapin resulterede i et fald (hhv. 19 % og 10 %) i eksponering på asenapin. Indtagelse af mad og drikke bør derfor undgås i 10 minutter efter administration (se pkt. 4.2).

### Fordeling

Asenapin fordeles hurtigt og har et stort fordelingsvolumen (ca. 20-25 l/kg), hvilket indikerer stor ekstravaskulær fordeling. Asenapin er bundet (95 %) til plasmaproteiner herunder albumin og surt  $\alpha$ 1-glykoprotein.

### Biotransformation

Asenapin bliver i stor udstrækning metaboliseret. Direkte glucoronidering (medieret af UGT1A4) og CYP-medieret (primært CYP1A2 med bidrag af 2D6 og 3A4) oxidation og demetylering er de primære metaboliske veje for asenapin. I et *in vivo* studie i mennesker med radioaktivt mærket asenapin fandt man følgende metabolitter af asenapin i plasma: i størst mængde asenapin N<sup>+</sup>-glucuronide; andre inkluderede N-desmethy lasenapin, N-desmethy lasenapin N-carbamoyl glucuronide og uomdannet asenapin i mindre mængder. Sycrests aktivitet skyldes hovedsagelig uomdannet asenapin.

Asenapin er en svag inhibitor af CYP2D6. Asenapin skaber ikke induktion af CYP1A2- eller CYP3A4-aktivitet i dyrkede humane hepatocytter. Samtidig administration af asenapin og kendte inhibitorer, inducere eller substrater af disse metaboliske veje, er blevet studeret i en række lægemiddel interaktionsstudier (se pkt. 4.5).

### Elimination

Asenapin er et stof med høj clearance, med en clearance efter intravenøs indgift på 52 l/time. I et massebalanceforsøg blev størstedelen af den radioaktive dosis genfundet i urin (ca. 50 %) og fæces (ca. 40 %). Heraf blev kun en lille mængde uomdannet stof udskilt i fæces (5-16 %). Efter en indledende hurtigere distribution fase, er den terminale halveringstid af asenapin cirka 24 timer.

### Linearitet/non-linearitet

En forøgelse af dosis fra 5 til 10 mg to gange dagligt (en fordobling) resulterer i mindre end lineære (1,7 gange) stigninger i både omfanget af eksponering og maksimal koncentration. At stigningen af C<sub>max</sub> og AUC med dosis er mindre end proportional kan muligvis tilskrives begrænsninger i absorptionskapacitet fra mundslimhinden efter sublingual administration.

Ved dosering to gange dagligt, opnås steady-state inden for 3 dage. Samlet set svarer steady-state farmakokinetik af asenapin til enkeltdosis farmakokinetik.

### Farmakokinetik i specielle populationer

#### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for asenapin var ens blandt patienter med mild (Child-Pugh A) eller moderat (Child-Pugh B) nedsat leverfunktion og patienter med normal leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), blev en 7 gange forøgelse i asenapin eksponering observeret (se pkt. 4.2).



### *Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetikken for asenapin efter en enkelt dosis på 5 mg asenapin var ens blandt patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion og patienter med normal nyrefunktion.

Der er ingen erfaring med asenapin hos patienter med svært nedsat nyrefunktion med en kreatinin clearance på mindre end 15 ml/min.

### *Ældre*

Hos ældre patienter (mellem 65 og 85 år) er eksponeringen for asenapin cirka 30 % højere end hos yngre voksne.

### *Pædiatrisk population (børn og unge)*

I et farmakokinetisk studie med sublinguale resoribletter uden smag med doser på 5 mg to gange dagligt, er farmakokinetikken for asenapin hos unge patienter (12 til 17 år, inklusive) den samme som hos voksne. Hos unge, har dosering på 10 mg to gange dagligt ikke resulteret i øget eksponering i forhold til 5 mg to gange dagligt.

I et andet farmakokinetisk studie med sublinguale resoribletter med smag medførte en dosis på 10 mg to gange dagligt i en pædiatrisk population (i alderen 10 til 17 år, begge inklusive) en omtrentlig dosisproportional stigning i asenapineksponeringen sammenlignet med 5 mg to gange dagligt.

### *Køn*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at der ikke er tegn på kønsrelaterede forskelle i farmakokinetikken for asenapin.

### *Race*

I en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke fundet klinisk relevante virkninger af race på asenapins farmakokinetik.

### *Rygestatus*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at rygning (der inducerer CYP1A2), ikke har nogen indflydelse på clearance af asenapin. I en særlig undersøgelse, havde samtidig rygning under administration af en enkelt 5 mg sublingual dosis ingen effekt på farmakokinetikken af asenapin.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi. Toksicitetsstudier efter gentagne doser på rotter og hunde viste primært dosisbegrænsende farmakologiske effekter, såsom sedation. Desuden blev der observeret prolaktin-medierede virkninger på brystkirtler og forstyrrelser af brunstcyklus. Hos hunde resulterede høje orale doser i hepatotoksicitet, hvilket ikke blev observeret efter kronisk intravenøs administration. Asenapin har en vis affinitet til melaninholdigt væv. Men når det blev testet *in vitro* sås der ingen fototoksicitet. Endvidere viste histopatologiske undersøgelser af øjnene fra hunde behandlet kronisk med asenapin ingen tegn på okulær toksicitet, hvilket demonstrerer fravær af fototoksisk risiko. Asenapin var ikke genotoksisk i en serie af tests. I et subkutan karcinogenicitet studie på rotter og mus, blev der ikke observeret stigninger i forekomsten af tumorer. I de non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Asenapin forringede ikke fertiliteten hos rotter og var ikke teratogent hos rotter og kaniner. Embryotoksicitet blev fundet i reproduktionstoksicitetsstudier ved brug af rotter og kaniner. Asenapin forårsagede mild maternal toksicitet og let forsinket skeletudvikling hos fosteret. Efter oral indgift af asenapin hos drægtige kaniner i organogenesefasen, påvirkede asenapin legemsvægten ved den høje dosis på 15 mg·kg<sup>-1</sup> to gange dagligt. Ved denne dosis faldt den føtale kropsvægt. Når asenapin blev indgivet intravenøst til drægtige kaniner, blev der ikke observeret tegn på embryotoksicitet. Hos rotter, blev der ved oral eller intravenøs indgift under organogenesen eller hele drægtighedsperioden observeret embryoføtal toksicitet (øget risiko for tab af graviditet, nedsat føtal vægt og forsinket

ossifikation) observeret efter oral eller intravenøs indgift under organogenesen eller hele drægtighedsperioden. Der blev observeret øget neonatal dødelighed blandt afkommet af hunrotter behandlet under drægtighed og laktation. Fra en kryds-foster undersøgelse blev det konkluderet, at de asenapin-inducerede peri- og postnatale tab, er forårsaget af svækkelse af ungerne snarere end ændret yngelpleje hos moderen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Gelatine  
Mannitol (E421)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.  
Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Oplukkelige aluminium/aluminium blisterpakninger (åbnes ved træk i den farvede flap), i kartoner af 20, 60 eller 100 resoribletter, sublinguale pr. karton.  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. september 2010  
Dato for seneste fornyelse: 5. maj 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (5 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 5 mg resoribletter, sublinguale  
asenapin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver resoriblet, sublingual, indeholder 5 mg asenapin (som maleat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 resoribletter, sublinguale  
60 resoribletter, sublinguale  
100 resoribletter, sublinguale

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Sublingual anvendelse.  
Oplukkelige blisterpakninger. Må ikke knuses, tygges eller synkes hel.  
Hold resoribletten under tungen indtil den er opløst.  
Der må ikke drikkes ellers spises i 10 minutter efter resoribletten er taget.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDELSAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/640/001 20 resoribletter, sublinguale  
EU/1/10/640/002 60 resoribletter, sublinguale  
EU/1/10/640/003 100 resoribletter, sublinguale

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sycrest 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (5 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 5 mg resoribletter, sublinguale  
asenapin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

N.V. Organon

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON (10 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 10 mg resoribletter, sublinguale  
asenapin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver resoriblet, sublingual, indeholder 10 mg asenapin (som maleat)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 resoribletter, sublinguale  
60 resoribletter, sublinguale  
100 resoribletter, sublinguale

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Sublingual anvendelse.  
Oplukkelige blisterpakninger. Må ikke knuses, tygges eller synkes hel.  
Hold resoribletten under tungen indtil den er opløst.  
Der må ikke drikkes ellers spises i 10 minutter efter resoribletten er taget.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/640/004 20 resoribletter, sublinguale  
EU/1/10/640/005 60 resoribletter, sublinguale  
EU/1/10/640/006 100 resoribletter, sublinguale

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Sycrest 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER (10 mg)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 10 mg resoribletter, sublinguale  
asenapin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

N.V. Organon

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Sycrest 5 mg resoribletter, sublinguale**  
**Sycrest 10 mg resoribletter, sublinguale**  
asenapin

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sycrest
3. Sådan skal du tage Sycrest
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Sycrest indeholder det aktive stof asenapin. Lægemidlet tilhører en medicingruppe, som kaldes antipsykotika. Sycrest anvendes til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar affektiv sindslidelse (Bipolar I lidelse) hos voksne. Antipsykotisk medicin påvirker nogle af de stoffer i hjernen, der tillader kommunikation mellem nerveceller (kaldet neurotransmittere). Sygdomme, der påvirker hjernen såsom bipolar I lidelse, kan skyldes ubalance af visse stoffer såsom dopamin og serotonin, og denne ubalance kan give nogle af de symptomer, som du måske oplever. Det vides ikke præcist, hvordan lægemidlet virker. Det antages dog, at medicinen justerer balancen mellem disse stoffer.

Maniske episoder er en tilstand med symptomer såsom en følelse af at være ”høj”, have overdreven energi, mindre søvnbehov end normalt, tale meget hurtigt, have mange ideer og sommetider være meget irriteret.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sycrest**

##### **Tag ikke Sycrest**

- hvis du er allergisk over for asenapin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sycrest (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Sycrest.

Sycrest er ikke undersøgt hos ældre patienter med demens. Ældre patienter med demens, som er i behandling med lignende typer af medicin, kan dog have en øget risiko for slagtilfælde eller dødsfald. Sycrest er ikke godkendt til behandling af ældre patienter med demens og anbefales ikke til denne gruppe af patienter.

Sycrest kan give lavt blodtryk. Nogle patienter kan i det tidlige stadie af behandlingen besvime, specielt når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling. Dette vil sædvanligvis gå over af sig selv, men kontakt lægen hvis det ikke gør. Din dosis skal muligvis justeres.

Asenapin kan medføre søvnighed, pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, svimmelhed samt ændret bevægelses- og balanceevne, som kan medføre fald og dermed også brud eller andre skader. Patienter med risiko for fald skal vurderes før ordination af asenapin.

### **Fortæl det omgående til din læge, hvis du oplever**

- ufrivillige rytmiske bevægelser af tunge, mund og ansigt. Det kan være nødvendigt at stoppe med at tage Sycrest.
- feber, svær muskelstivhed, svedtendens eller nedsat bevidsthedsniveau (en lidelse kaldet malignt neuroleptikasyndrom). Omgående behandling kan være nødvendig.

Spørg din læge eller på apoteket, før du tager Sycrest:

- hvis du er blevet diagnosticeret med en tilstand med symptomer i form af høj kropstemperatur og muskelstivhed (også kendt som Neuroleptisk Malignt Syndrom)
- hvis du har oplevet unormale bevægelser af tungen eller ansigtet (tardiv dyskinesi). Du skal være opmærksom på at begge tilstande kan skyldes denne type medicin.
- hvis du har en hjertesygdom eller tager hjertemedicin, som kan give tilbøjelighed til lavt blodtryk
- hvis du har sukkersyge eller har risiko for at få sukkersyge
- hvis du har Parkinsons sygdom eller demens
- hvis du har epilepsi (kramper)
- hvis du oplever synkebesvær (dysfagi)
- hvis du har alvorlige leverproblemer, må du ikke tage Sycrest.
- hvis din krop har svært ved at regulere kropstemperaturen
- hvis du har selvmordstanker.
- hvis du har et unormalt højt indhold af hormonet prolaktin i blodet (hyperprolaktinæmi).

Fortæl det til lægen, hvis du har nogle af disse tilstande, da han/hun vil justere din dosis eller følge dig et stykke tid. Kontakt også straks din læge, hvis du udvikler disse tilstande, eller de forværres, mens du tager Sycrest.

### **Børn og unge**

Sycrest frarådes til patienter under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Sycrest**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle lægemidler kan reducere eller øge virkningen af Sycrest.

Hvis du tager anden medicin, skal Sycrest tages til sidst.

Fortæl det til lægen, hvis du tager medicin mod depression (specielt fluvoxamin, paroxetin eller fluoxetin), da det kan være nødvendigt at ændre dosis af Sycrest eller den antidepressive medicin.

Fortæl det til lægen, hvis du tager medicin for Parkinsons sygdom (såsom levodopa), da Sycrest kan reducere virkningen af denne type medicin.

Da Sycrest primært virker i hjernen, kan der opstå forstyrrelser fra anden medicin (eller alkohol), som også påvirker hjernens funktion.

Da Sycrest kan sænke blodtrykket, skal du være forsigtig, når Sycrest tages sammen med anden medicin, der nedsætter blodtrykket.



### **Brug af Sycrest sammen med mad, drikke og alkohol**

Du må ikke spise eller drikke i 10 minutter, efter du har taget dette lægemiddel.

Du skal undgå at drikke alkohol, mens du tager dette lægemiddel.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du må ikke tage Sycrest, mens du er gravid, medmindre din læge har sagt, du skal gøre det. Tal straks med lægen om du skal fortsætte med dette lægemiddel, hvis du bliver gravid eller har planer om at blive gravid.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget Sycrest i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, søvnighed, rastløs uro, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, skal du kontakte din læge.

Du må ikke amme, mens du tager Sycrest.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Sycrest kan medføre søvnighed eller virke sløvende. Vær opmærksom på, hvordan medicinen påvirker dig, og sørg derfor for, at din koncentrationsevne eller opmærksomhed ikke er påvirket, inden du kører eller arbejder med maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Sycrest**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

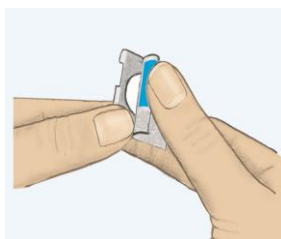
Den sædvanlige dosis er 1 sublingual resoriblet (til placering under tungen) på 5 mg eller 10 mg 2 gange dagligt. Du skal tage en dosis om morgenen og en dosis om aftenen.

### **Brugervejledning**

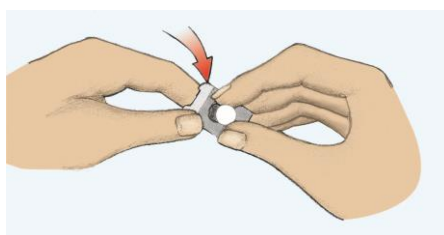
Sycrest er til anvendelse under tungen.

Sycrest frarådes, hvis du ikke er i stand til at tage resoribletten som beskrevet nedenfor. Hvis du ikke er i stand til at tage dette lægemiddel, som beskrevet nedenfor, er det ikke sikkert, at behandlingen er effektiv for dig.

- Tag ikke resoribletten ud af blisterpakningen før du er klar til at tage den.
- Dine hænder skal være tørre, når du rører ved resoribletten.
- Pres ikke resoribletten ud af blisterpakningen. Du må ikke skære i eller rive i blisterpakningen.
- Træk i den farvede flap (figur 1).
- Tag forsigtigt resoribletten ud (figur 2). Knus ikke resoribletten.
- Placer resoribletten under tungen og vent til den er helt opløst (figur 3). Resoribletten opløses i spyt inden for få sekunder.
- Du må ikke synke eller tygge resoribletten.
- Du må ikke spise eller drikke i 10 minutter efter, at du har taget resoribletten.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

### **Hvis du har taget for meget Sycrest**

Kontakt straks lægen, hvis du har taget for meget Sycrest. Tag medicinpakken med dig. I tilfælde af overdosering kan du føle dig søvrig eller træt, eller have unormale kropsbevægelser, problemer med at stå og gå, føle dig svimmel pga. lavt blodtryk og føle dig irriteret og forvirret.

### **Hvis du har glemt at tage Sycrest**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag den næste dosis som du plejer, hvis du har glemt en dosis. Kontakt din læge eller apoteket, hvis du har glemt to eller flere doser.

### **Hvis du holder op med at tage Sycrest**

Du mister virkningen af denne medicin, hvis du holder op med at tage Sycrest. Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel, medmindre din læge beder dig om det, da symptomerne kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der er indberettet alvorlige bivirkninger i forbindelse med dette lægemiddel. Kontakt straks en læge, hvis du oplever et eller flere af følgende symptomer:

- allergiske reaktioner (omfatter som regel flere symptomer såsom problemer med at trække vejret eller synke, hævet ansigt, læber, tunge eller svælg, hududslæt, kløe og øget hjerterefrekvens (puls))
- pludseligt øget kropstemperatur med øget svedproduktion, hurtige hjerteslag, svær muskelstivhed, forvirring og svingende blodtryk, som kan føre til koma
- krampetrækninger eller krampeanfald
- besvimelse
- fald, som kan ske som et resultat af en eller flere bivirkninger såsom: søvnighed, pludseligt fald i blodtrykket, når du rejser dig op, svimmelhed og ændret bevægelses- og balanceevne.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har:

- tegn på forhøjet blodsukker såsom overdreven tørst, sult eller vandladning, svaghed eller begyndende forværring af diabetes (sukkersyge)
- vridende tungebevægelser eller andre ufrivillige bevægelser af tunge-, mund-, eller kæber, som kan sprede sig til arme og ben.

Andre bivirkninger, som er indberettet for dette lægemiddel, inkluderer:

### **Meget almindelige bivirkninger** (kan påvirke flere end 1 ud af 10)

- angst
- søvnighed.

### **Almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 10)

- vægtstigning
- øget appetit
- langsomme og vedvarende muskelsammentrækninger
- rastløshed
- ufrivillige muskelsammentrækninger
- langsomme bevægelser, rysten
- sløvhed
- svimmelhed
- kvalme
- forandringer i smagssansen

- følelseløshed af tungen eller i munden
- øget spytproduktion (savlens)
- muskelstramhed
- træthed
- forhøjet niveau af leverenzzymer.

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 100)

- unormale muskelbevægelser: en samling af symptomer kendt som ekstrapyramidale symptomer (EPS), som inkluderer en eller flere af følgende: unormale bevægelser af muskler, tunge eller kæbe, langsomme eller vedvarende muskelsammentrækninger, muskelspasmer, rysten (skælven), unormale bevægelser af øjet, ufrivillige muskelsammentrækninger, langsomme bevægelser eller rastløshed
- ubehagelig fornemmelse eller uro i benene (også kaldet *restless legs*)
- taleproblemer
- unormalt langsom eller hurtig hjerterytme (puls)
- hjertebløkk
- unormalt elektrokardiogram (forlængelse af QT-intervallet)
- lavt blodtryk når man rejser sig
- lavt blodtryk
- prikkende fornemmelse i tungen eller i munden
- hævelse eller smerte i tungen
- synkebesvær
- sår, ømhed, rødme, hævelse og blærer i munden
- seksuel dysfunktion
- manglende eller uregelmæssige menstruationsperioder.

**Sjældne bivirkninger** (kan påvirke op til 1 ud af 1.000)

- ændringer i antallet af hvide blodlegemer
- besvær med at fokusere med øjnene
- blodpropper i blodkar til lungerne som forårsager brystmerter og vejrtrækningsbesvær
- muskellidelse som viser sig ved uforklarlige ømheder og smerter
- forstørrelser af brysterne hos mænd
- mælk eller væske siver ud fra brysterne.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar lægemidlet i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Sycrest indeholder:

- Aktivt stof: Asenapin.
- Hver Sycrest 5 mg sublingual resoriblet indeholder 5 mg asenapin.
- Hver Sycrest 10 mg sublingual resoriblet indeholder 10 mg asenapin.
- Den præcise mængde er angivet på Sycrest pakningen.
- Øvrige indholdsstoffer: Gelatine og mannitol (E421).

### Udseende og pakningsstørrelser

Sycrest 5 mg sublinguale resoribletter er runde, hvide til råhvide resoribletter mærket med ”5” på den ene side.

Sycrest 10 mg sublinguale resoribletter er runde, hvide til råhvide resoribletter mærket med ”10” på den ene side.

De sublinguale resoribletter leveres i oplukkelige (ved træk i den farvede flap) blisterpakninger, som indeholder 10 resoribletter hver. Pakningen kan indeholde 20, 60 eller 100 resoribletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### 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

### 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 90259059  
dpoc.italy@organon.com

**Κύπρος**

Organon Pharma B.V., Cyprus branch  
Τηλ: +357 22866730  
dpoc.cyprus@organon.com

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

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

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
dpoc.slovenia@organon.com

**Slovenská republika**

Organon Slovakia s. r. o.  
Tel: +421 2 44 88 98 88  
dpoc.slovakia@organon.com

**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

**Latvija**

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."  
pārstāvniecība  
Tel: +371 66968876  
dpoc.latvia@organon.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret { MM/ÅÅÅÅ }**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.