

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 5 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Sublingualtablette enthält 5 mg Asenapin (als Maleat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Runde, weiße bis weißgraue Sublingualtabletten mit einseitig aufgeprägter „5“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sycrest wird angewendet für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Als Monotherapie sollte Sycrest zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich eingenommen werden. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung kann basierend auf dem individuellen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe Abschnitt 5.1. Als Kombinationstherapie wird eine Anfangsdosis von 5 mg zweimal täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann die Dosierung auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Sycrest ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Die vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen mit Asenapin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Möglichkeit erhöhter Asenapin-Plasmaspiegel kann bei einigen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) nicht ausgeschlossen werden, daher ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet. Daher wird Sycrest bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10-17 Jahren), die manische oder gemischte Episoden in Verbindung mit einer Bipolar-I-Störung aufwiesen, wurden eine Pharmakokinetik-Studie sowie eine Kurzzeitstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Die Langzeitsicherheit in dieser Patientengruppe wurde in einer unverblindeten, unkontrollierten 50-Wochen-Verlängerungsstudie untersucht. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Tablette darf erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden. Die Tablette darf nur mit trockenen Händen angefasst werden. Die Tablette darf nicht aus der Blisterpackung gedrückt werden. Die Blisterpackung darf nicht aufgeschnitten oder aufgerissen werden. Die farbige Lasche ist zurückzuziehen und die Tablette vorsichtig zu entnehmen. Die Tablette darf nicht zerdrückt werden.

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, muss die Sycrest Sublingualtablette unter die Zunge gelegt werden, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Die Tablette löst sich im Speichel innerhalb von Sekunden auf. Sycrest Sublingualtabletten dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Nach der Einnahme muss 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden.

Bei einer Kombination mit anderen Arzneimitteln muss Sycrest zuletzt eingenommen werden.

Die Behandlung mit Sycrest wird nicht für Patienten empfohlen, die diese Art der Anwendung nicht einhalten können, da die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Asenapin gering ist (< 2 % mit einer Tablette zum Einnehmen als Darreichungsform).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

Bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose besteht unter der Behandlung mit Neuroleptika das Risiko einer erhöhten Sterblichkeit.

Sycrest ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose zugelassen und wird nicht für die Anwendung in dieser speziellen Patientengruppe empfohlen.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS) ist gekennzeichnet durch Hyperthermie, Muskelrigor, Instabilität autonomer Funktionen, beeinträchtigte Bewusstseinslage und erhöhte Kreatinphosphokinase-Serumspiegel. Das Maligne Neuroleptische Syndrom wurde unter der Behandlung mit Neuroleptika, einschließlich Asenapin, berichtet. Als weitere klinische Zeichen können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen auftreten.

Wenn ein Patient Zeichen und Symptome entwickelt, die auf ein Malignes Neuroleptisches Syndrom hinweisen, ist Sycrest abzusetzen.

Epileptische Anfälle

In klinischen Studien wurden unter der Behandlung mit Asenapin gelegentlich epileptische Anfälle berichtet. Daher sollte Sycrest bei Patienten, die eine epileptische Erkrankung in ihrer Anamnese oder mit epileptischen Anfällen verbundene Störungen aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

Suizid

Die Möglichkeit eines Suizidversuchs ist psychotischen Erkrankungen und bipolaren Störungen immanent. Eine engmaschige Überwachung von Hochrisikopatienten sollte mit der Behandlung einhergehen.

Orthostatische Hypotonie

Asenapin kann insbesondere zu Beginn der Behandlung eine orthostatische Hypotonie und eine Synkope auslösen, was wahrscheinlich auf seine antagonistische Wirkung am $\alpha 1$ -Adrenorezeptor zurückzuführen ist. Insbesondere bei älteren Patienten besteht ein Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurden unter der Behandlung mit Sycrest gelegentlich Fälle von Synkopen berichtet. Mit Vorsicht ist Sycrest anzuwenden bei älteren Patienten und bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder Herzischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulärer Erkrankung oder mit Störungen, die den Patienten für eine Hypotonie prädisponieren (z. B. Dehydratation und Hypovolämie).

Spätdyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen – vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts – charakterisiert sind. In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Spätdyskinesien unter der Behandlung mit Asenapin berichtet. Das Auftreten extrapyramidalen Symptome ist ein Risikofaktor für Spätdyskinesien. Wenn bei einem Patienten unter der Behandlung mit Sycrest Zeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Hyperprolaktinämie

Bei einigen mit Sycrest behandelten Patienten wurden erhöhte Prolaktinspiegel festgestellt. In klinischen Studien wurden wenige Nebenwirkungen berichtet, die mit einem erhöhten Prolaktinspiegel in Zusammenhang stehen.

QT-Zeit

Eine klinisch relevante Verlängerung der QT-Zeit scheint nicht mit Asenapin in Verbindung zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn Sycrest bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese verordnet wird, und wenn Sycrest in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Hyperglykämien und Exazerbation eines anamnestisch bekannten Diabetes während der Behandlung mit Asenapin wurden gelegentlich berichtet. Die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung atypischer Neuroleptika und Störungen des Glukosestoffwechsels wird dadurch erschwert, dass das Grundrisiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung erhöht sein kann und die Inzidenz für Diabetes mellitus in der Allgemeinbevölkerung ansteigt. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

Dysphagie

Ösophageale Dysmotilität und Aspiration werden mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Fälle von Dysphagie wurden gelegentlich bei Patienten berichtet, die mit Sycrest behandelt wurden.

Regulation der Körpertemperatur

Eine Störung der Fähigkeit des Körpers, die Körperkerntemperatur zu senken, wird mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Aus den klinischen Studien wird geschlossen, dass keine klinisch relevante Störung der Regulation der Körpertemperatur mit Asenapin in Verbindung zu stehen scheint. Angemessene Vorsicht wird empfohlen, wenn Sycrest Patienten verschrieben wird, die Situationen erleben, die zu einer Erhöhung der Körperkerntemperatur beitragen können, z. B. körperlich anstrengendes Training, Exposition gegenüber extremer Hitze, gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder Neigung zu Dehydratation.

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) ist die Exposition gegenüber Asenapin um das Siebenfache erhöht. Daher wird Sycrest bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Parkinson-Krankheit und Lewy-Körper-Demenz

Ärzte sollten Risiko und Nutzen abwägen, wenn sie Patienten mit der Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz (DLB) Sycrest verschreiben, da für beide Gruppen ein erhöhtes Risiko für das Maligne Neuroleptische Syndrom und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Neuroleptika bestehen kann. Zum Erscheinungsbild dieser erhöhten Empfindlichkeit können neben extrapyramidalen Symptomen Verwirrtheit, Somnolenz und posturale Instabilität mit häufigen Stürzen gehören.

Stürze

Asenapin kann Nebenwirkungen wie Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome hervorrufen, die zu Stürzen und als Folge zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen können. Bei Patienten mit einem bestehenden Sturzrisiko sollte dieses vor Verordnung von Asenapin abgeklärt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der primären Wirkung von Asenapin auf das Zentralnervensystem (ZNS) (siehe Abschnitt 4.8) ist bei Anwendung zusammen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Alkohol während der Anwendung von Sycrest zu vermeiden.

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Sycrest

Asenapin wird vor allem über direkte Glukuronidierung durch UGT1A4 und über oxidative Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (überwiegend CYP1A2) eliminiert. Die möglichen Auswirkungen von Inhibitoren und einem Induktor mehrerer dieser Enzymsysteme auf die Pharmakokinetik von Asenapin wurden untersucht, insbesondere Fluvoxamin (Inhibitor von CYP1A2), Paroxetin (Inhibitor von CYP2D6), Imipramin (Inhibitor von CYP1A2/2C19/3A4), Cimetidin (Inhibitor von CYP3A4/2D6/1A2), Carbamazepin (Induktor von CYP3A4/1A2) und Valproat (Inhibitor von UGT). Mit Ausnahme von Fluvoxamin führte keines der wechselwirkenden Arzneimittel zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Asenapin.

Die gleichzeitige Anwendung von 5 mg Asenapin als Einzeldosis und 25 mg Fluvoxamin zweimal täglich führte zu einer 29%igen Vergrößerung der AUC von Asenapin. Die Anwendung der vollen therapeutischen Dosis von Fluvoxamin lässt einen noch stärkeren Anstieg der Plasmakonzentration von Asenapin erwarten. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Asenapin und Fluvoxamin Vorsicht geboten.

Mögliche Auswirkungen von Sycrest auf andere Arzneimittel

Aufgrund seiner antagonistischen Wirkung am α 1-Adrenorezeptor mit dem Potenzial zur Auslösung einer orthostatischen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4) kann Sycrest die Wirkungen bestimmter Antihypertonika verstärken.

Asenapin kann die Wirkung von Levodopa und Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig angesehen wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis von jeder Behandlung verschrieben werden.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Asenapin CYP2D6 schwach hemmt. Klinische Wechselwirkungsstudien, in denen die Auswirkungen der CYP2D6-Hemmung durch Asenapin untersucht wurden, führten zu folgenden Ergebnissen:

- Nach der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und Asenapin bei gesunden Probanden wurde der Quotient Dextromethorphan/Dextromethorphan (DX/DM) als Marker für die CYP2D6-Aktivität bestimmt. Die Behandlung mit 5 mg Asenapin zweimal täglich verringerte

den DX/DM-Quotienten geringfügig auf 0,43, was auf eine Hemmung von CYP2D6 hinweist. In derselben Studie verringerte die Behandlung mit täglich 20 mg Paroxetin den DX/DM-Quotienten auf 0,032.

- In einer gesonderten Studie zeigte die gleichzeitige Anwendung von 75 mg Imipramin als Einzeldosis und 5 mg Asenapin als Einzeldosis keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen des Metaboliten Desipramin (ein Substrat von CYP2D6).
- Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Paroxetin als Einzeldosis (ein Substrat und ein Inhibitor von CYP2D6) und 5 mg Asenapin zweimal täglich bei 15 gesunden, männlichen Probanden verdoppelte annähernd die Exposition gegenüber Paroxetin.

In vivo scheint Asenapin allenfalls ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 zu sein. Jedoch kann Asenapin die hemmenden Wirkungen von Paroxetin auf dessen eigene Metabolisierung verstärken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sycrest und Arzneimitteln, die sowohl Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6 sind, Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Sycrest bei Schwangeren vor. Asenapin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen. Maternal- und embryotoxische Wirkungen wurden in tierexperimentellen Studien festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Sycrest) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder herabgesetzten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Sycrest darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Asenapin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist und der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Asenapin wurde bei Ratten während der Stillzeit in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Sycrest unterbrochen werden.

Fertilität

In präklinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Asenapin kann Somnolenz und Sedierung verursachen. Daher sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie nur dann Maschinen bedienen und Fahrzeuge führen sollten, wenn sie sich verhältnismäßig sicher sind, dass die Behandlung mit Sycrest sie nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in klinischen Studien während der Anwendung von Asenapin berichteten Nebenwirkungen (UAWs – unerwünschte Arzneimittelwirkungen) waren Somnolenz und Angst. Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet. Andere schwerwiegende UAWs sind detaillierter in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenzen der mit einer Asenapin-Therapie verbundenen UAWs werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. Der Tabelle liegen die unerwünschten Wirkungen zugrunde, die in klinischen Studien und/oder bei Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet; sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAWs nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Erhöhtes Gewicht Appetitsteigerung	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst				
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Dystonie Akathisie Dyskinesie Parkinsonismus Sedierung Schwindel Geschmacksstörung	Synkope Krampfanfall Extrapyramidale Erkrankung Dysarthrie Restless-Legs-Syndrom	Malignes neuroleptisches Syndrom	
Augenerkrankungen				Akkommodationsstörung	
Herzerkrankungen			Sinusbradykardie Schenkelblock QT-Verlängerung im EKG Sinustachykardie		
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Orale Hypästhesie Übelkeit Vermehrter Speichelfluss	Geschwollene Zunge Dysphagie Glossodynie Orale Parästhesie Orale Schleimhautläsionen (Ulzerationen, Blasenbildung und Entzündung)		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alaninaminotransferase			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Stürze*
Skelletmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelrigidität		Rhabdomyolyse	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelsyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Funktionsstörung Amenorrhö	Gynäkomastie Galaktorrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung			

* siehe Unterabschnitt „Stürze“ unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In klinischen Studien war die Inzidenz extrapyramidaler Symptome bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, höher als unter Placebo (15,4 % versus 11,0 %).

In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie (6 Wochen) scheint bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, für Akathisie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen. Bei höheren Dosierungen trat Parkinsonismus häufiger auf.

Gemäß den Daten aus einer kleinen Pharmakokinetik-Studie scheinen Kinder und Jugendliche zu Beginn der Behandlung mit Asenapin empfindlicher in Bezug auf Dystonien zu reagieren, wenn keine schrittweise Dosistitration erfolgt (siehe Abschnitt 5.2). Die Inzidenz von Dystonien in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen, bei denen eine schrittweise Dosistitration erfolgte, war ähnlich derjenigen in Studien mit Erwachsenen.

Gewichtszunahme

In den kombinierten Kurzzeit- und Langzeitstudien zur Schizophrenie und zu manischen Phasen einer bipolaren Störung bei Erwachsenen, war die mittlere Veränderung des Körpergewichts unter Asenapin 0,8 kg. In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme (≥ 7 % Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 5,3 % unter Asenapin verglichen mit 2,3 % unter Placebo. In den Kurzzeitstudien mit flexibler Dosis zu manischen Phasen einer bipolaren Störung war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme (≥ 7 % Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 6,5 % unter Asenapin verglichen mit 0,6 % unter Placebo.

In einer dreiwöchigen, placebokontrollierten, randomisierten Fixdosis-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung lag die mittlere Gewichtszunahme zwischen Studienbeginn und Endpunkt unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 1,72 kg, unter 5 mg zweimal täglich bei 1,62 kg und unter 10 mg zweimal täglich bei 1,44 kg, sowie bei 0,48 kg unter Placebo. Der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch relevanter Gewichtszunahme (≥ 7 % zwischen Studienbeginn und Tag 21), lag unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 14,1 %, unter Asenapin 5 mg zweimal täglich bei 8,9 % und unter Asenapin 10 mg zweimal täglich bei 9,2 %, im Vergleich zu 1,1 % unter Placebo. In der Langzeit-Verlängerungsstudie (50 Wochen) nahmen insgesamt 34,8 % der Teilnehmer klinisch signifikant an Gewicht zu (d. h. ≥ 7 % Zunahme des Körpergewichts am Endpunkt). Der Gesamtmittelwert (Standardabweichung) der Gewichtszunahme zu Studienende lag bei 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische Hypotonie

Die Inzidenz orthostatischer Hypotonie war 4,1 % bei älteren Studienteilnehmern verglichen mit 0,3 % bei der Gesamtpopulation von Studien der Phasen 2 und 3.

Stürze

Stürze können als Folge einer oder mehrerer Nebenwirkungen auftreten, wie z. B.: Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome.

Leberenzyme

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) wurden häufig beobachtet, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Weitere Ergebnisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die mit Asenapin behandelt wurden. Es gibt jedoch keine Belege für eine Inzidenz, die über die bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren zu erwartende Inzidenz hinausgeht.

Asenapin hat lokalanästhesierende Eigenschaften. Orale Hypästhesie und orale Parästhesie können unmittelbar nach der Einnahme auftreten und gehen normalerweise innerhalb 1 Stunde wieder zurück.

Nach Markteinführung gab es Meldungen über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, unter anderem anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, geschwollene Zunge und geschwollener Rachen (Pharynxödem).

Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen entsprachen denen in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Erwachsenen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Bipolar I-Störung waren Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung, orale Hypästhesie und Parästhesie, Übelkeit, gesteigerter Appetit, Ermüdung (*Fatigue*) und Gewichtszunahme (siehe oben '*Gewichtszunahme*').

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei $\geq 5\%$ der Patienten und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie waren Somnolenz, Sedierung, Akathisie, Schwindel und orale Hypästhesie. Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ zwischen Studienbeginn und Endpunkt wurde unter Sycrest im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger beobachtet; die Inzidenzen lagen unter Sycrest bei 9,5 % (bei 2,5 mg zweimal täglich) und 13,1 % (bei 5 mg zweimal täglich) und 3,1 % unter Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Asenapin-Programm wurden wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Die berichteten geschätzten Dosierungen lagen zwischen 15 und 400 mg. In den meisten Fällen war unklar, ob Asenapin sublingual angewendet worden war. Zu den mit der Behandlung in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen gehörten Agitiertheit, Verwirrtheit, Akathisie, orofaziale Dystonie, Sedierung und asymptomatische EKG-Befunde (Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Überleitungsstörung).

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Sycrest vor. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Sycrest. Die Möglichkeit, dass mehrere Arzneimittel involviert sind, sollte in Betracht gezogen werden. Eine kardiovaskuläre Überwachung ist notwendig, um möglicherweise auftretende Arrhythmien zu erkennen. Die Maßnahmen bei einer Überdosierung sollten sich auf eine unterstützende Therapie unter Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffzufuhr und Beatmung sowie eine Behandlung der Symptome konzentrieren. Hypotonie und Kreislaufkollaps sollten mit angemessenen Maßnahmen wie beispielsweise Infusionen und/oder Sympathomimetika behandelt werden (Adrenalin und Dopamin sollten nicht angewendet werden, da eine Beta-Stimulation die Hypotonie bei einer durch Sycrest induzierten Alpha-Blockade verschlechtern kann). Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden. Bis zu seiner Erholung sollte der Patient engmaschig medizinisch beobachtet und überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, ATC-Code: N05AH05

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Asenapin ist nicht vollständig geklärt. Jedoch wird auf der Grundlage seiner Rezeptor-Pharmakologie vermutet, dass die Wirksamkeit von Asenapin durch eine Kombination antagonistischer Aktivitäten an D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird. Aktivitäten an anderen Rezeptoren wie beispielsweise 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃- und α ₂-adrenergen Rezeptoren tragen möglicherweise ebenfalls zu den klinischen Wirkungen von Asenapin bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Asenapin zeigt eine hohe Affinität für die Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, für die Dopamin-Rezeptoren D₂, D₃, D₄ und D₁, die α ₁- und α ₂-adrenergen Rezeptoren sowie H₁ Histamin-Rezeptoren; für H₂ Histamin-Rezeptoren besteht eine moderate Affinität. In *in-vitro* Analysen agiert Asenapin als Antagonist an diesen Rezeptoren. Asenapin hat keine bevorzugte Affinität für cholinerge Muskarin-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Wirksamkeit bei einer Bipolar-I-Störung

Die Wirksamkeit von Asenapin bei der Behandlung einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale (DSM-IV) wurde in zwei ähnlich aufgebauten dreiwöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und verumkontrollierten (Olanzapin) Monotherapie-Studien mit flexibler Dosis an 488 bzw. 489 Patienten untersucht. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der 4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) für eine bestehende manische (DSM-IV 296.4x) oder gemischte Episode (DSM-IV 296.6x) einer Bipolar-I-Störung und erreichten beim Screening und als Ausgangswert in der Young Mania Rating Scale (Y-MRS) einen Wert von ≥ 20 . Patienten mit Rapid Cycling wurden von diesen Studien ausgeschlossen. Asenapin zeigte gegenüber Placebo eine überlegene Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome über 3 Wochen. Die Punktschätzer [95 % KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung ('Last-Observation-Carried-Forward') waren in den zwei Studien wie folgt:
-11,5 [-13,0, -10,0] für Asenapin versus -7,8 [-10,0, -5,6] für Placebo und
-10,8 [-12,3, -9,3] für Asenapin versus -5,5 [-7,5, -3,5] für Placebo.
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo wurde schon am Tag 2 beobachtet.

Patienten, die an den zwei dreiwöchigen pivotalen Studien teilnahmen, wurden im Rahmen einer Verlängerungsstudie über weitere 9 Wochen untersucht. In dieser Studie wurde die Aufrechterhaltung der Wirkung während der Episode nach 12 Wochen der randomisierten Behandlung gezeigt.

In einer doppelblinden, dreiwöchigen, placebokontrollierten Fixdosis-Studie mit parallelen Gruppen mit Patienten, die eine Bipolar-I-Störung mit akuten manischen oder gemischten Episoden aufwiesen, wurde die primäre Wirksamkeitsannahme erreicht; von den teilnehmenden 367 Patienten erhielten 126 Placebo, 122 Asenapin 5 mg zweimal täglich (BID) und 119 Asenapin 10 mg zweimal täglich (BID). Beide Asenapin-Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) waren Placebo überlegen und zeigten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der Änderung des Y-MRS-Gesamtscores zwischen Studienbeginn und Tag 21. Auf Basis einer LOCF-Auswertung mit allen behandelten Patienten betrug die Differenz der adjustierten Mittelwerte (LS – 'least square') im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 5 mg BID und Placebo -3,1 Punkte (95 % KI [-5,7, -0,5]; p-Wert = 0,0183), gemessen zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Differenz der mittleren LS-Änderung im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 10 mg BID und Placebo betrug -3,0 Punkte (95 % KI [-5,6, -0,4]; p-Wert = 0,0244). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo war bereits ab Tag 2 erkennbar. In dieser kontrollierten Fixdosis-Kurzzeitstudie gab es keinen Beleg für einen zusätzlichen Nutzen einer Dosis von 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

In einer zwölfwöchigen, placebokontrollierten Studie an 326 Patienten, die eine manische oder gemischte Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale aufwiesen und auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat über 2 Wochen bei therapeutischen Serumspiegeln teilweise nicht angesprochen hatten, führte die zusätzliche Anwendung von Asenapin als Begleittherapie gegenüber einer Monotherapie mit Lithium oder Valproat zu einer überlegenen Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome in der dritten Woche (Punktschätzer [95 % KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung waren -10,3 [-11,9, -8,8] für Asenapin und -7,9 [-9,4, -6,4] für Placebo) und in der zwölften Woche (-12,7 [-14,5, -10,9] für Asenapin und -9,3 [-11,8, -7,6] für Placebo).

Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sycrest wurden bei 403 Kindern und Jugendlichen mit einer Bipolar-I-Störung untersucht, die an einer einzelnen, dreiwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie teilnahmen; von diesen erhielten 302 Patienten Sycrest in fixen Dosen zwischen 2,5 mg und 10 mg zweimal täglich. Die Studienergebnisse zeigten für alle drei Sycrest-Dosierungen im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Verbesserung des Gesamtscores der Young Mania Rating Scale (Y-MRS, Manie-Einschätzungsskala nach Young), gemessen anhand der Veränderung zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Langzeitwirksamkeit konnte in einer unverblindeten, unkontrollierten 50-Wochen-Verlängerungsstudie nicht belegt werden. Die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen auftraten, waren im Allgemeinen denen in Studien mit Erwachsenen ähnlich. Allerdings schienen die Nebenwirkungen in Bezug auf Gewichtszunahme und Lipidprofil des Blutplasmas ausgeprägter als bei Studien mit Erwachsenen.

Eine Wirksamkeit von Sycrest konnte in einer achtwöchigen, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Fixdosis-Studie mit 306 jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Schizophrenie, die zweimal täglich Dosen von 2,5 oder 5 mg erhielten, nicht nachgewiesen werden.

Die pädiatrischen Studien mit Sycrest wurden mit aromatisierten Sublingualtabletten durchgeführt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Sycrest von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur Bipolar-I-Störung zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach sublingualer Einnahme wird Asenapin rasch resorbiert mit Plasmaspitzenpegel, die innerhalb von 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von 5 mg Asenapin sublingual beträgt 35 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von geschlucktem Asenapin ist gering (< 2 % mit einer Tablette zum Einnehmen als Darreichungsform). Die Einnahme von Wasser einige (2 bzw. 5) Minuten nach Einnahme von Asenapin führte zu einer verringerten Asenapin-Exposition (um 19 % bzw. um 10 %). Daher muss nach der Einnahme 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Asenapin wird rasch verteilt und hat ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 20-25 l/kg), das auf eine hohe extravasale Verteilung hinweist. Asenapin wird in hohem Maße (95 %) an Plasmaproteine gebunden, darunter Albumin und saures α 1-Glykoprotein.

Biotransformation

Asenapin wird in hohem Maße metabolisiert. Die direkte Glukuronidierung (vermittelt durch UGT1A4) sowie die durch Cytochrom P450 (vor allem CYP1A2, mit Beteiligung von 2D6 und 3A4) vermittelte Oxidation und Demethylierung sind die primären Stoffwechselwege von Asenapin. In einer *In-vivo*-Studie am Menschen mit radioaktiv markiertem Asenapin war Asenapin-N⁺-Glukuronid der im Plasma überwiegende, den Wirkstoff betreffende Metabolit; ferner lagen N-Desmethylenapin, N-Desmethylenapin-N-Carbamoylglukuronid sowie unverändertes Asenapin in geringeren Mengen vor. Die Wirkung von Sycrest wird vor allem durch die Muttersubstanz hervorgerufen.

Asenapin ist ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. Asenapin induziert in kultivierten humanen Hepatozyten keine CYP1A2- oder CYP3A4-Aktivität. Die gleichzeitige Einnahme von Asenapin und bekannten Inhibitoren, Induktoren oder Substraten dieser Stoffwechselwege wurde in einer Reihe von Studien zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Ausscheidung

Asenapin ist eine Substanz mit hoher Clearance und zeigt nach intravenöser Anwendung eine Clearance von 52 l/h. In einer Mengenbilanzstudie wurde der Großteil der radioaktiv markierten Dosis im Urin (circa 50 %) sowie im Stuhl (circa 40 %) nachgewiesen. Nur ein geringer Anteil (5-16 %) wurde als unveränderte Muttersubstanz im Stuhl ausgeschieden. Nach einer zu Beginn rascheren Verteilungsphase liegt die Eliminationshalbwertszeit von Asenapin bei annähernd 24 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Eine Erhöhung der Dosierung von 5 mg auf 10 mg zweimal täglich (Erhöhung um das Zweifache) führt zu einem geringeren als dem linearen Anstieg (um das 1,7-fache) von Exposition und Maximalkonzentration. Dass C_{max} und AUC weniger als proportional zur Dosis ansteigen, ist möglicherweise auf die eingeschränkte Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut bei sublingualer Einnahme zurückzuführen.

Bei einer Anwendung zweimal am Tag wird der Steady-State innerhalb von 3 Tagen erreicht. Insgesamt ist die Pharmakokinetik von Asenapin im Steady-State mit der Pharmakokinetik einer einzelnen Dosis vergleichbar.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Asenapin war bei Patienten mit leicht eingeschränkter (Child-Pugh A), mäßig eingeschränkter (Child-Pugh B) und normaler Leberfunktion vergleichbar. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Asenapin nach einer Einzeldosis von 5 mg war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlicher Schweregrade und normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Es gibt keine Erfahrungen mit Asenapin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (zwischen 65 und 85 Jahren) ist die Exposition gegenüber Asenapin etwa 30 % höher als bei jüngeren Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

In einer PK-Studie mit nicht-aromatisierten Sublingualtabletten war die Pharmakokinetik von Asenapin bei einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Jugendlichen war nach einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich die Exposition nicht höher als nach einer Dosierung von Asenapin 5 mg zweimal täglich.

In einer zweiten PK-Studie mit aromatisierten Sublingualtabletten ergab die Dosierung von 10 mg zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) eine annähernd dosisproportionale Zunahme der Asenapin-Exposition im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine Belege für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Asenapin gibt.

Ethnische Herkunft

Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Asenapin festgestellt.

Rauchgewohnheiten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Rauchen, das CYP1A2 induziert, keine Auswirkungen auf die Clearance von Asenapin hat. In einer speziellen Studie hatte Rauchen während der Einnahme von 5 mg sublingual als Einzeldosis keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Asenapin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratte und Hund zeigten vor allem dosislimitierende pharmakologische Effekte wie Sedierung. Darüber hinaus wurden Prolaktin-vermittelte Effekte auf die Brustdrüsen sowie Störungen des Sexualzyklus beobachtet. Bei Hunden führten hohe orale Dosen zu einer Hepatotoxizität, die nach intravenöser Langzeitanwendung nicht beobachtet wurde. Asenapin zeigt eine gewisse Affinität zu melaninhaltigem Gewebe. Asenapin zeigte jedoch *in vitro* keine Phototoxizität. Zusätzlich ergab die histopathologische Untersuchung der Augen von Hunden nach Langzeitanwendung von Asenapin keine Anzeichen einer Augentoxizität und zeigt somit das Fehlen eines phototoxischen Risikos. Asenapin zeigte in einer Testbatterie keine Genotoxizität. In Studien zur subkutanen Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurde keine Erhöhung der Inzidenz an Tumoren beobachtet. Effekte in präklinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz für den Menschen wird daher als gering bewertet.

Asenapin zeigte bei Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität und war bei Ratte und Kaninchen nicht teratogen. Embryotoxizität wurde in Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen festgestellt. Asenapin verursachte eine leichte maternale Toxizität und eine geringfügige

Verzögerung der fetalen Skelettentwicklung. Nach oraler Anwendung während der Organogenese bei trächtigen Kaninchen wirkte sich Asenapin in der zweimal täglich verabreichten Hochdosis von 15 mg/kg nachteilig auf das Körpergewicht aus. Bei dieser Dosierung verringerte sich das fetale Körpergewicht. Wenn Asenapin trächtigen Kaninchen intravenös gegeben wurde, wurden keine Anzeichen einer Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten wurde eine embryofetale Toxizität (erhöhte Anzahl postimplantärer Fehlgeburten, verringertes fetales Körpergewicht und verzögerte Knochenbildung) nach oraler bzw. intravenöser Anwendung während der Organogenese bzw. während der gesamten Trächtigkeit beobachtet. Eine erhöhte neonatale Mortalität wurde unter den Nachkommen weiblicher Ratten festgestellt, die während der Trächtigkeit und der Laktation behandelt worden waren. Aus einer Studie, in der die Nachkommen zwischen Muttertieren ausgetauscht wurden, konnte geschlossen werden, dass die durch Asenapin induzierten peri- und postnatalen Verluste eher durch eine Schädigung der Jungtiere als durch ein verändertes Pflegeverhalten der Muttertiere verursacht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit abziehbarer Folie in Umkartons mit 20, 60 oder 100 Sublingualtabletten pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

EU/1/10/640/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 10 mg Sublingualtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Sublingualtablette enthält 10 mg Asenapin (als Maleat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Runde, weiße bis weißgraue Sublingualtabletten mit einseitig aufgeprägter „10“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sycrest wird angewendet für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Als Monotherapie sollte Sycrest zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich eingenommen werden. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung kann basierend auf dem individuellen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe Abschnitt 5.1. Als Kombinationstherapie wird eine Anfangsdosis von 5 mg zweimal täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann die Dosierung auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Sycrest ist bei älteren Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Die vorliegenden Daten zur Pharmakokinetik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine Erfahrungen mit Asenapin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Möglichkeit erhöhter Asenapin-Plasmaspiegel kann bei einigen Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) nicht ausgeschlossen werden, daher ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet. Daher wird Sycrest bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10-17 Jahren), die manische oder gemischte Episoden in Verbindung mit einer Bipolar-I-Störung aufwiesen, wurden eine Pharmakokinetik-Studie sowie eine Kurzzeitstudie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Die Langzeitsicherheit in dieser Patientengruppe wurde in einer unverblindeten, unkontrollierten 50-Wochen-Verlängerungsstudie untersucht. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Tablette darf erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnommen werden. Die Tablette darf nur mit trockenen Händen angefasst werden. Die Tablette darf nicht aus der Blisterpackung gedrückt werden. Die Blisterpackung darf nicht aufgeschnitten oder aufgerissen werden. Die farbige Lasche ist zurückzuziehen und die Tablette vorsichtig zu entnehmen. Die Tablette darf nicht zerdrückt werden.

Um eine optimale Resorption zu gewährleisten, muss die Sycrest Sublingualtablette unter die Zunge gelegt werden, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Die Tablette löst sich im Speichel innerhalb von Sekunden auf. Sycrest Sublingualtabletten dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Nach der Einnahme muss 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden.

Bei einer Kombination mit anderen Arzneimitteln muss Sycrest zuletzt eingenommen werden.

Die Behandlung mit Sycrest wird nicht für Patienten empfohlen, die diese Art der Anwendung nicht einhalten können, da die Bioverfügbarkeit von geschlucktem Asenapin gering ist (< 2 % mit einer Tablette zum Einnehmen als Darreichungsform).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

Bei älteren Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose besteht unter der Behandlung mit Neuroleptika das Risiko einer erhöhten Sterblichkeit.

Sycrest ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose zugelassen und wird nicht für die Anwendung in dieser speziellen Patientengruppe empfohlen.

Malignes Neuroleptisches Syndrom

Das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS) ist gekennzeichnet durch Hyperthermie, Muskelrigor, Instabilität autonomer Funktionen, beeinträchtigte Bewusstseinslage und erhöhte Kreatinphosphokinase-Serumspiegel. Das Maligne Neuroleptische Syndrom wurde unter der Behandlung mit Neuroleptika, einschließlich Asenapin, berichtet. Als weitere klinische Zeichen können eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen auftreten.

Wenn ein Patient Zeichen und Symptome entwickelt, die auf ein Malignes Neuroleptisches Syndrom hinweisen, ist Sycrest abzusetzen.

Epileptische Anfälle

In klinischen Studien wurden unter der Behandlung mit Asenapin gelegentlich epileptische Anfälle berichtet. Daher sollte Sycrest bei Patienten, die eine epileptische Erkrankung in ihrer Anamnese oder mit epileptischen Anfällen verbundene Störungen aufweisen, mit Vorsicht angewendet werden.

Suizid

Die Möglichkeit eines Suizidversuchs ist psychotischen Erkrankungen und bipolaren Störungen immanent. Eine engmaschige Überwachung von Hochrisikopatienten sollte mit der Behandlung einhergehen.

Orthostatische Hypotonie

Asenapin kann insbesondere zu Beginn der Behandlung eine orthostatische Hypotonie und eine Synkope auslösen, was wahrscheinlich auf seine antagonistische Wirkung am $\alpha 1$ -Adrenorezeptor zurückzuführen ist. Insbesondere bei älteren Patienten besteht ein Risiko für das Auftreten einer orthostatischen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurden unter der Behandlung mit Sycrest gelegentlich Fälle von Synkopen berichtet. Mit Vorsicht ist Sycrest anzuwenden bei älteren Patienten und bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder Herzischämie, Erregungsleitungsstörungen), zerebrovaskulärer Erkrankung oder mit Störungen, die den Patienten für eine Hypotonie prädisponieren (z. B. Dehydratation und Hypovolämie).

Spätdyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induktion von Spätdyskinesien in Verbindung gebracht, die durch rhythmische, unwillkürliche Bewegungen – vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts – charakterisiert sind. In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Spätdyskinesien unter der Behandlung mit Asenapin berichtet. Das Auftreten extrapyramidalen Symptome ist ein Risikofaktor für Spätdyskinesien. Wenn bei einem Patienten unter der Behandlung mit Sycrest Zeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen.

Hyperprolaktinämie

Bei einigen mit Sycrest behandelten Patienten wurden erhöhte Prolaktinspiegel festgestellt. In klinischen Studien wurden wenige Nebenwirkungen berichtet, die mit einem erhöhten Prolaktinspiegel in Zusammenhang stehen.

QT-Zeit

Eine klinisch relevante Verlängerung der QT-Zeit scheint nicht mit Asenapin in Verbindung zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn Sycrest bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder Verlängerung der QT-Zeit in der Familienanamnese verordnet wird, und wenn Sycrest in Kombination mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Hyperglykämien und Exazerbation eines anamnestisch bekannten Diabetes während der Behandlung mit Asenapin wurden gelegentlich berichtet. Die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung atypischer Neuroleptika und Störungen des Glukosestoffwechsels wird dadurch erschwert, dass das Grundrisiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung erhöht sein kann und die Inzidenz für Diabetes mellitus in der Allgemeinbevölkerung ansteigt. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

Dysphagie

Ösophageale Dysmotilität und Aspiration werden mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Fälle von Dysphagie wurden gelegentlich bei Patienten berichtet, die mit Sycrest behandelt wurden.

Regulation der Körpertemperatur

Eine Störung der Fähigkeit des Körpers, die Körperkerntemperatur zu senken, wird mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Aus den klinischen Studien wird geschlossen, dass keine klinisch relevante Störung der Regulation der Körpertemperatur mit Asenapin in Verbindung zu stehen scheint. Angemessene Vorsicht wird empfohlen, wenn Sycrest Patienten verschrieben wird, die Situationen erleben, die zu einer Erhöhung der Körperkerntemperatur beitragen können, z. B. körperlich anstrengendes Training, Exposition gegenüber extremer Hitze, gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit anticholinergischer Wirkung oder Neigung zu Dehydratation.

Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) ist die Exposition gegenüber Asenapin um das Siebenfache erhöht. Daher wird Sycrest bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Parkinson-Krankheit und Lewy-Körper-Demenz

Ärzte sollten Risiko und Nutzen abwägen, wenn sie Patienten mit der Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz (DLB) Sycrest verschreiben, da für beide Gruppen ein erhöhtes Risiko für das Maligne Neuroleptische Syndrom und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Neuroleptika bestehen kann. Zum Erscheinungsbild dieser erhöhten Empfindlichkeit können neben extrapyramidalen Symptomen Verwirrtheit, Somnolenz und posturale Instabilität mit häufigen Stürzen gehören.

Stürze

Asenapin kann Nebenwirkungen wie Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome hervorrufen, die zu Stürzen und als Folge zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen können. Bei Patienten mit einem bestehenden Sturzrisiko sollte dieses vor Verordnung von Asenapin abgeklärt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund der primären Wirkung von Asenapin auf das Zentralnervensystem (ZNS) (siehe Abschnitt 4.8) ist bei Anwendung zusammen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Alkohol während der Anwendung von Sycrest zu vermeiden.

Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Sycrest

Asenapin wird vor allem über direkte Glukuronidierung durch UGT1A4 und über oxidative Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (überwiegend CYP1A2) eliminiert. Die möglichen Auswirkungen von Inhibitoren und einem Induktor mehrerer dieser Enzymsysteme auf die Pharmakokinetik von Asenapin wurden untersucht, insbesondere Fluvoxamin (Inhibitor von CYP1A2), Paroxetin (Inhibitor von CYP2D6), Imipramin (Inhibitor von CYP1A2/2C19/3A4), Cimetidin (Inhibitor von CYP3A4/2D6/1A2), Carbamazepin (Induktor von CYP3A4/1A2) und Valproat (Inhibitor von UGT). Mit Ausnahme von Fluvoxamin führte keines der wechselwirkenden Arzneimittel zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Asenapin.

Die gleichzeitige Anwendung von 5 mg Asenapin als Einzeldosis und 25 mg Fluvoxamin zweimal täglich führte zu einer 29%igen Vergrößerung der AUC von Asenapin. Die Anwendung der vollen therapeutischen Dosis von Fluvoxamin lässt einen noch stärkeren Anstieg der Plasmakonzentration von Asenapin erwarten. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Asenapin und Fluvoxamin Vorsicht geboten.

Mögliche Auswirkungen von Sycrest auf andere Arzneimittel

Aufgrund seiner antagonistischen Wirkung am α 1-Adrenorezeptor mit dem Potenzial zur Auslösung einer orthostatischen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4) kann Sycrest die Wirkungen bestimmter Antihypertonika verstärken.

Asenapin kann die Wirkung von Levodopa und Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig angesehen wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis von jeder Behandlung verschrieben werden.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Asenapin CYP2D6 schwach hemmt. Klinische Wechselwirkungsstudien, in denen die Auswirkungen der CYP2D6-Hemmung durch Asenapin untersucht wurden, führten zu folgenden Ergebnissen:

- Nach der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und Asenapin bei gesunden Probanden wurde der Quotient Dextromethorphan/Dextromethorphan (DX/DM) als Marker für die CYP2D6-Aktivität bestimmt. Die Behandlung mit 5 mg Asenapin zweimal täglich verringerte

den DX/DM-Quotienten geringfügig auf 0,43, was auf eine Hemmung von CYP2D6 hinweist. In derselben Studie verringerte die Behandlung mit täglich 20 mg Paroxetin den DX/DM-Quotienten auf 0,032.

- In einer gesonderten Studie zeigte die gleichzeitige Anwendung von 75 mg Imipramin als Einzeldosis und 5 mg Asenapin als Einzeldosis keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen des Metaboliten Desipramin (ein Substrat von CYP2D6).
- Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Paroxetin als Einzeldosis (ein Substrat und ein Inhibitor von CYP2D6) und 5 mg Asenapin zweimal täglich bei 15 gesunden, männlichen Probanden verdoppelte annähernd die Exposition gegenüber Paroxetin.

In vivo scheint Asenapin allenfalls ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 zu sein. Jedoch kann Asenapin die hemmenden Wirkungen von Paroxetin auf dessen eigene Metabolisierung verstärken.

Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sycrest und Arzneimitteln, die sowohl Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6 sind, Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Sycrest bei Schwangeren vor. Asenapin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen. Maternal- und embryotoxische Wirkungen wurden in tierexperimentellen Studien festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Sycrest) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder herabgesetzten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Sycrest darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Asenapin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist und der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Stillzeit

Asenapin wurde bei Ratten während der Stillzeit in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Sycrest unterbrochen werden.

Fertilität

In präklinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Asenapin kann Somnolenz und Sedierung verursachen. Daher sind Patienten darauf hinzuweisen, dass sie nur dann Maschinen bedienen und Fahrzeuge führen sollten, wenn sie sich verhältnismäßig sicher sind, dass die Behandlung mit Sycrest sie nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten in klinischen Studien während der Anwendung von Asenapin berichteten Nebenwirkungen (UAWs – unerwünschte Arzneimittelwirkungen) waren Somnolenz und Angst. Fälle

von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet. Andere schwerwiegende UAWs sind detaillierter in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Inzidenzen der mit einer Asenapin-Therapie verbundenen UAWs werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. Der Tabelle liegen die unerwünschten Wirkungen zugrunde, die in klinischen Studien und/oder bei Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet; sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAWs nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Erhöhtes Gewicht Appetitsteigerung	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst				
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Dystonie Akathisie Dyskinesie Parkinsonismus Sedierung Schwindel Geschmacksstörung	Synkope Krampfanfall Extrapyramidale Erkrankung Dysarthrie Restless-Legs-Syndrom	Malignes neuroleptisches Syndrom	
Augenerkrankungen				Akkommodationsstörung	
Herzerkrankungen			Sinusbradykardie Schenkelblock QT-Verlängerung im EKG Sinustachykardie		
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Orale Hypästhesie Übelkeit Vermehrter Speichelfluss	Geschwollene Zunge Dysphagie Glossodynie Orale Parästhesie Orale Schleimhautläsionen (Ulzerationen, Blasenbildung und Entzündung)		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alaninaminotransferase			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Stürze*
Skellett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelrigidität		Rhabdomyolyse	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelsyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Funktionsstörung Amenorrhö	Gynäkomastie Galaktorrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung			

* siehe Unterabschnitt „Stürze“ unten

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In klinischen Studien war die Inzidenz extrapyramidaler Symptome bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, höher als unter Placebo (15,4 % versus 11,0 %).

In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie (6 Wochen) scheint bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, für Akathisie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen. Bei höheren Dosierungen trat Parkinsonismus häufiger auf.

Gemäß den Daten aus einer kleinen Pharmakokinetik-Studie scheinen Kinder und Jugendliche zu Beginn der Behandlung mit Asenapin empfindlicher in Bezug auf Dystonien zu reagieren, wenn keine schrittweise Dosistitration erfolgt (siehe Abschnitt 5.2). Die Inzidenz von Dystonien in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen, bei denen eine schrittweise Dosistitration erfolgte, war ähnlich derjenigen in Studien mit Erwachsenen.

Gewichtszunahme

In den kombinierten Kurzzeit- und Langzeitstudien zur Schizophrenie und zu manischen Phasen einer bipolaren Störung bei Erwachsenen, war die mittlere Veränderung des Körpergewichts unter Asenapin 0,8 kg. In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme ($\geq 7\%$ Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 5,3 % unter Asenapin verglichen mit 2,3 % unter Placebo. In den Kurzzeitstudien mit flexibler Dosis zu manischen Phasen einer bipolaren Störung war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme ($\geq 7\%$ Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 6,5 % unter Asenapin verglichen mit 0,6 % unter Placebo.

In einer dreiwöchigen, placebokontrollierten, randomisierten Fixdosis-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung lag die mittlere Gewichtszunahme zwischen Studienbeginn und Endpunkt unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 1,72 kg, unter 5 mg zweimal täglich bei 1,62 kg und unter 10 mg zweimal täglich bei 1,44 kg, sowie bei 0,48 kg unter Placebo. Der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch relevanter Gewichtszunahme ($\geq 7\%$ zwischen Studienbeginn und Tag 21), lag unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 14,1 %, unter Asenapin 5 mg zweimal täglich bei 8,9 % und unter Asenapin 10 mg zweimal täglich bei 9,2 %, im Vergleich zu 1,1 % unter Placebo. In der Langzeit-Verlängerungsstudie (50 Wochen) nahmen insgesamt 34,8 % der Teilnehmer klinisch signifikant an Gewicht zu (d. h. $\geq 7\%$ Zunahme des Körpergewichts am Endpunkt). Der Gesamtmittelwert (Standardabweichung) der Gewichtszunahme zu Studienende lag bei 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische Hypotonie

Die Inzidenz orthostatischer Hypotonie war 4,1 % bei älteren Studienteilnehmern verglichen mit 0,3 % bei der Gesamtpopulation von Studien der Phasen 2 und 3.

Stürze

Stürze können als Folge einer oder mehrerer Nebenwirkungen auftreten, wie z. B.: Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome.

Leberenzyme

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) wurden häufig beobachtet, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Weitere Ergebnisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die mit Asenapin behandelt wurden. Es gibt jedoch keine Belege für eine Inzidenz, die über die bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren zu erwartende Inzidenz hinausgeht.

Asenapin hat lokalanästhesierende Eigenschaften. Orale Hypästhesie und orale Parästhesie können unmittelbar nach der Einnahme auftreten und gehen normalerweise innerhalb 1 Stunde wieder zurück.

Nach Markteinführung gab es Meldungen über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, unter anderem anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, geschwollene Zunge und geschwollener Rachen (Pharynxödem).

Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen entsprachen denen in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Erwachsenen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Bipolar I-Störung waren Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung, orale Hypästhesie und Parästhesie, Übelkeit, gesteigerter Appetit, Ermüdung (*Fatigue*) und Gewichtszunahme (siehe oben '*Gewichtszunahme*').

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei $\geq 5\%$ der Patienten und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie waren Somnolenz, Sedierung, Akathisie, Schwindel und orale Hypästhesie. Eine Gewichtszunahme $\geq 7\%$ zwischen Studienbeginn und Endpunkt wurde unter Sycrest im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger beobachtet; die Inzidenzen lagen unter Sycrest bei 9,5 % (bei 2,5 mg zweimal täglich) und 13,1 % (bei 5 mg zweimal täglich) und 3,1 % unter Placebo.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Asenapin-Programm wurden wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Die berichteten geschätzten Dosierungen lagen zwischen 15 und 400 mg. In den meisten Fällen war unklar, ob Asenapin sublingual angewendet worden war. Zu den mit der Behandlung in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen gehörten Agitiertheit, Verwirrtheit, Akathisie, orofaziale Dystonie, Sedierung und asymptomatische EKG-Befunde (Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Überleitungsstörung).

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Sycrest vor. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Sycrest. Die Möglichkeit, dass mehrere Arzneimittel involviert sind, sollte in Betracht gezogen werden. Eine kardiovaskuläre Überwachung ist notwendig, um möglicherweise auftretende Arrhythmien zu erkennen. Die Maßnahmen bei einer Überdosierung sollten sich auf eine unterstützende Therapie unter Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffzufuhr und Beatmung sowie eine Behandlung der Symptome konzentrieren. Hypotonie und Kreislaufkollaps sollten mit angemessenen Maßnahmen wie beispielsweise Infusionen und/oder Sympathomimetika behandelt werden (Adrenalin und Dopamin sollten nicht angewendet werden, da eine Beta-Stimulation die Hypotonie bei einer durch Sycrest induzierten Alpha-Blockade verschlechtern kann). Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden. Bis zu seiner Erholung sollte der Patient engmaschig medizinisch beobachtet und überwacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, ATC-Code: N05AH05

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Asenapin ist nicht vollständig geklärt. Jedoch wird auf der Grundlage seiner Rezeptor-Pharmakologie vermutet, dass die Wirksamkeit von Asenapin durch eine Kombination antagonistischer Aktivitäten an D2- und 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird. Aktivitäten an anderen Rezeptoren wie beispielsweise 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃- und α ₂-adrenergen Rezeptoren tragen möglicherweise ebenfalls zu den klinischen Wirkungen von Asenapin bei.

Pharmakodynamische Wirkungen

Asenapin zeigt eine hohe Affinität für die Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, für die Dopamin-Rezeptoren D₂, D₃, D₄ und D₁, die α ₁- und α ₂-adrenergen Rezeptoren sowie H₁ Histamin-Rezeptoren; für H₂ Histamin-Rezeptoren besteht eine moderate Affinität. In *in-vitro* Analysen agiert Asenapin als Antagonist an diesen Rezeptoren. Asenapin hat keine bevorzugte Affinität für cholinerge Muskarin-Rezeptoren.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Wirksamkeit bei einer Bipolar-I-Störung

Die Wirksamkeit von Asenapin bei der Behandlung einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale (DSM-IV) wurde in zwei ähnlich aufgebauten dreiwöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und verumkontrollierten (Olanzapin) Monotherapie-Studien mit flexibler Dosis an 488 bzw. 489 Patienten untersucht. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der 4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) für eine bestehende manische (DSM-IV 296.4x) oder gemischte Episode (DSM-IV 296.6x) einer Bipolar-I-Störung und erreichten beim Screening und als Ausgangswert in der Young Mania Rating Scale (Y-MRS) einen Wert von ≥ 20 . Patienten mit Rapid Cycling wurden von diesen Studien ausgeschlossen. Asenapin zeigte gegenüber Placebo eine überlegene Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome über 3 Wochen. Die Punktschätzer [95 % KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung ('Last-Observation-Carried-Forward') waren in den zwei Studien wie folgt:
-11,5 [-13,0, -10,0] für Asenapin versus -7,8 [-10,0, -5,6] für Placebo und
-10,8 [-12,3, -9,3] für Asenapin versus -5,5 [-7,5, -3,5] für Placebo.
Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo wurde schon am Tag 2 beobachtet.

Patienten, die an den zwei dreiwöchigen pivotalen Studien teilnahmen, wurden im Rahmen einer Verlängerungsstudie über weitere 9 Wochen untersucht. In dieser Studie wurde die Aufrechterhaltung der Wirkung während der Episode nach 12 Wochen der randomisierten Behandlung gezeigt.

In einer doppelblinden, dreiwöchigen, placebokontrollierten Fixdosis-Studie mit parallelen Gruppen mit Patienten, die eine Bipolar-I-Störung mit akuten manischen oder gemischten Episoden aufwiesen, wurde die primäre Wirksamkeitsannahme erreicht; von den teilnehmenden 367 Patienten erhielten 126 Placebo, 122 Asenapin 5 mg zweimal täglich (BID) und 119 Asenapin 10 mg zweimal täglich (BID). Beide Asenapin-Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) waren Placebo überlegen und zeigten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der Änderung des Y-MRS-Gesamtscores zwischen Studienbeginn und Tag 21. Auf Basis einer LOCF-Auswertung mit allen behandelten Patienten betrug die Differenz der adjustierten Mittelwerte (LS – 'least square') im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 5 mg BID und Placebo -3,1 Punkte (95 % KI [-5,7, -0,5]; p-Wert = 0,0183), gemessen zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Differenz der mittleren LS-Änderung im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 10 mg BID und Placebo betrug -3,0 Punkte (95 % KI [-5,6, -0,4]; p-Wert = 0,0244). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo war bereits ab Tag 2 erkennbar. In dieser kontrollierten Fixdosis-Kurzzeitstudie gab es keinen Beleg für einen zusätzlichen Nutzen einer Dosis von 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

In einer zwölfwöchigen, placebokontrollierten Studie an 326 Patienten, die eine manische oder gemischte Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale aufwiesen und auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat über 2 Wochen bei therapeutischen Serumspiegeln teilweise nicht angesprochen hatten, führte die zusätzliche Anwendung von Asenapin als Begleittherapie gegenüber einer Monotherapie mit Lithium oder Valproat zu einer überlegenen Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome in der dritten Woche (Punktschätzer [95 % KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung waren -10,3 [-11,9, -8,8] für Asenapin und -7,9 [-9,4, -6,4] für Placebo) und in der zwölften Woche (-12,7 [-14,5, -10,9] für Asenapin und -9,3 [-11,8, -7,6] für Placebo).

Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sycrest wurden bei 403 Kindern und Jugendlichen mit einer Bipolar-I-Störung untersucht, die an einer einzelnen, dreiwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie teilnahmen; von diesen erhielten 302 Patienten Sycrest in fixen Dosen zwischen 2,5 mg und 10 mg zweimal täglich. Die Studienergebnisse zeigten für alle drei Sycrest-Dosierungen im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Verbesserung des Gesamtscores der Young Mania Rating Scale (Y-MRS, Manie-Einschätzungsskala nach Young), gemessen anhand der Veränderung zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Langzeitwirksamkeit konnte in einer unverblindeten, unkontrollierten 50-Wochen-Verlängerungsstudie nicht belegt werden. Die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen auftraten, waren im Allgemeinen denen in Studien mit Erwachsenen ähnlich. Allerdings schienen die Nebenwirkungen in Bezug auf Gewichtszunahme und Lipidprofil des Blutplasmas ausgeprägter als bei Studien mit Erwachsenen.

Eine Wirksamkeit von Sycrest konnte in einer achtwöchigen, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Fixdosis-Studie mit 306 jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Schizophrenie, die zweimal täglich Dosen von 2,5 oder 5 mg erhielten, nicht nachgewiesen werden.

Die pädiatrischen Studien mit Sycrest wurden mit aromatisierten Sublingualtabletten durchgeführt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Sycrest von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur Bipolar-I-Störung zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach sublingualer Einnahme wird Asenapin rasch resorbiert mit Plasmaspitzenpegel, die innerhalb von 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von 5 mg Asenapin sublingual beträgt 35 %. Die absolute Bioverfügbarkeit von geschlucktem Asenapin ist gering (< 2 % mit einer Tablette zum Einnehmen als Darreichungsform). Die Einnahme von Wasser einige (2 bzw. 5) Minuten nach Einnahme von Asenapin führte zu einer verringerten Asenapin-Exposition (um 19 % bzw. um 10 %). Daher muss nach der Einnahme 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Asenapin wird rasch verteilt und hat ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 20-25 l/kg), das auf eine hohe extravasale Verteilung hinweist. Asenapin wird in hohem Maße (95 %) an Plasmaproteine gebunden, darunter Albumin und saures α 1-Glykoprotein.

Biotransformation

Asenapin wird in hohem Maße metabolisiert. Die direkte Glukuronidierung (vermittelt durch UGT1A4) sowie die durch Cytochrom P450 (vor allem CYP1A2, mit Beteiligung von 2D6 und 3A4) vermittelte Oxidation und Demethylierung sind die primären Stoffwechselwege von Asenapin. In einer *In-vivo*-Studie am Menschen mit radioaktiv markiertem Asenapin war Asenapin-N⁺-Glukuronid der im Plasma überwiegende, den Wirkstoff betreffende Metabolit; ferner lagen N-Desmethylenapin, N-Desmethylenapin-N-Carbamoylglukuronid sowie unverändertes Asenapin in geringeren Mengen vor. Die Wirkung von Sycrest wird vor allem durch die Muttersubstanz hervorgerufen.

Asenapin ist ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. Asenapin induziert in kultivierten humanen Hepatozyten keine CYP1A2- oder CYP3A4-Aktivität. Die gleichzeitige Einnahme von Asenapin und bekannten Inhibitoren, Induktoren oder Substraten dieser Stoffwechselwege wurde in einer Reihe von Studien zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

Ausscheidung

Asenapin ist eine Substanz mit hoher Clearance und zeigt nach intravenöser Anwendung eine Clearance von 52 l/h. In einer Mengenbilanzstudie wurde der Großteil der radioaktiv markierten Dosis im Urin (circa 50 %) sowie im Stuhl (circa 40 %) nachgewiesen. Nur ein geringer Anteil (5-16 %) wurde als unveränderte Muttersubstanz im Stuhl ausgeschieden. Nach einer zu Beginn rascheren Verteilungsphase liegt die Eliminationshalbwertszeit von Asenapin bei annähernd 24 Stunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Eine Erhöhung der Dosierung von 5 mg auf 10 mg zweimal täglich (Erhöhung um das Zweifache) führt zu einem geringeren als dem linearen Anstieg (um das 1,7-fache) von Exposition und Maximalkonzentration. Dass C_{max} und AUC weniger als proportional zur Dosis ansteigen, ist möglicherweise auf die eingeschränkte Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut bei sublingualer Einnahme zurückzuführen.

Bei einer Anwendung zweimal am Tag wird der Steady-State innerhalb von 3 Tagen erreicht. Insgesamt ist die Pharmakokinetik von Asenapin im Steady-State mit der Pharmakokinetik einer einzelnen Dosis vergleichbar.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Pharmakokinetik von Asenapin war bei Patienten mit leicht eingeschränkter (Child-Pugh A), mäßig eingeschränkter (Child-Pugh B) und normaler Leberfunktion vergleichbar. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Asenapin nach einer Einzeldosis von 5 mg war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlicher Schweregrade und normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Es gibt keine Erfahrungen mit Asenapin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (zwischen 65 und 85 Jahren) ist die Exposition gegenüber Asenapin etwa 30 % höher als bei jüngeren Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

In einer PK-Studie mit nicht-aromatisierten Sublingualtabletten war die Pharmakokinetik von Asenapin bei einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Jugendlichen war nach einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich die Exposition nicht höher als nach einer Dosierung von Asenapin 5 mg zweimal täglich.

In einer zweiten PK-Studie mit aromatisierten Sublingualtabletten ergab die Dosierung von 10 mg zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) eine annähernd dosisproportionale Zunahme der Asenapin-Exposition im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine Belege für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Asenapin gibt.

Ethnische Herkunft

Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Asenapin festgestellt.

Rauchgewohnheiten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Rauchen, das CYP1A2 induziert, keine Auswirkungen auf die Clearance von Asenapin hat. In einer speziellen Studie hatte Rauchen während der Einnahme von 5 mg sublingual als Einzeldosis keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Asenapin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratte und Hund zeigten vor allem dosislimitierende pharmakologische Effekte wie Sedierung. Darüber hinaus wurden Prolaktin-vermittelte Effekte auf die Brustdrüsen sowie Störungen des Sexualzyklus beobachtet. Bei Hunden führten hohe orale Dosen zu einer Hepatotoxizität, die nach intravenöser Langzeitanwendung nicht beobachtet wurde. Asenapin zeigt eine gewisse Affinität zu melaninhaltigem Gewebe. Asenapin zeigte jedoch *in vitro* keine Phototoxizität. Zusätzlich ergab die histopathologische Untersuchung der Augen von Hunden nach Langzeitanwendung von Asenapin keine Anzeichen einer Augentoxizität und zeigt somit das Fehlen eines phototoxischen Risikos. Asenapin zeigte in einer Testbatterie keine Genotoxizität. In Studien zur subkutanen Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurde keine Erhöhung der Inzidenz an Tumoren beobachtet. Effekte in präklinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz für den Menschen wird daher als gering bewertet.

Asenapin zeigte bei Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität und war bei Ratte und Kaninchen nicht teratogen. Embryotoxizität wurde in Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen festgestellt. Asenapin verursachte eine leichte maternale Toxizität und eine geringfügige

Verzögerung der fetalen Skelettentwicklung. Nach oraler Anwendung während der Organogenese bei trächtigen Kaninchen wirkte sich Asenapin in der zweimal täglich verabreichten Hochdosis von 15 mg/kg nachteilig auf das Körpergewicht aus. Bei dieser Dosierung verringerte sich das fetale Körpergewicht. Wenn Asenapin trächtigen Kaninchen intravenös gegeben wurde, wurden keine Anzeichen einer Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten wurde eine embryofetale Toxizität (erhöhte Anzahl postimplantärer Fehlgeburten, verringertes fetales Körpergewicht und verzögerte Knochenbildung) nach oraler bzw. intravenöser Anwendung während der Organogenese bzw. während der gesamten Trächtigkeit beobachtet. Eine erhöhte neonatale Mortalität wurde unter den Nachkommen weiblicher Ratten festgestellt, die während der Trächtigkeit und der Laktation behandelt worden waren. Aus einer Studie, in der die Nachkommen zwischen Muttertieren ausgetauscht wurden, konnte geschlossen werden, dass die durch Asenapin induzierten peri- und postnatalen Verluste eher durch eine Schädigung der Jungtiere als durch ein verändertes Pflegeverhalten der Muttertiere verursacht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit abziehbarer Folie in Umkartons mit 20, 60 oder 100 Sublingualtabletten pro Umkarton.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

EU/1/10/640/006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. September 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (5 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 5 mg Sublingualtabletten
Asenapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 5 mg Asenapin (als Maleat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Sublingualtabletten
60 Sublingualtabletten
100 Sublingualtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Sublinguale Anwendung.
Blisterpackung mit abziehbarer Folie. Nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.
Die Tablette bis zur Auflösung unter der Zunge halten.
Nach Einnahme der Tablette 10 Minuten lang nicht essen oder trinken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/640/001 20 Sublingualtabletten
EU/1/10/640/002 60 Sublingualtabletten
EU/1/10/640/003 100 Sublingualtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sycrest 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (5 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 5 mg Sublingualtabletten
Asenapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (10 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 10 mg Sublingualtabletten
Asenapin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Sublingualtablette enthält 10 mg Asenapin (als Maleat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

20 Sublingualtabletten
60 Sublingualtabletten
100 Sublingualtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Sublinguale Anwendung.
Blisterpackung mit abziehbarer Folie. Nicht zerdrücken, kauen oder schlucken.
Die Tablette bis zur Auflösung unter der Zunge halten.
Nach Einnahme der Tablette 10 Minuten lang nicht essen oder trinken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/10/640/004 20 Sublingualtabletten
EU/1/10/640/005 60 Sublingualtabletten
EU/1/10/640/006 100 Sublingualtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

sycrest 10 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG (10 mg)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest 10 mg Sublingualtabletten
Asenapin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

N.V. Organon

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Sycrest 5 mg Sublingualtabletten Sycrest 10 mg Sublingualtabletten Asenapin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Sycrest und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sycrest beachten?
3. Wie ist Sycrest einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sycrest aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Sycrest und wofür wird es angewendet?

Sycrest enthält den Wirkstoff Asenapin. Dieses Arzneimittel gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Neuroleptika bezeichnet werden. Sycrest wird zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen angewendet. Neuroleptika beeinflussen die chemischen Substanzen, die die Kommunikation zwischen Nervenzellen ermöglichen (Neurotransmitter). Erkrankungen mit Auswirkungen auf das Gehirn wie die Bipolar-I-Störung können dadurch hervorgerufen werden, dass bestimmte chemische Substanzen im Gehirn, beispielsweise Dopamin und Serotonin, sich nicht mehr im Gleichgewicht befinden. Dieses Ungleichgewicht ruft möglicherweise einige der Symptome hervor, die eventuell bei Ihnen auftreten. Wie dieses Arzneimittel genau wirkt, ist nicht bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass Sycrest das Ungleichgewicht dieser chemischen Substanzen ausgleicht.

Manische Episoden einer Bipolar-I-Störung sind eine Erkrankung mit Symptomen wie Hochstimmung, überschüssige Energie, deutlich verringertes Schlafbedürfnis, sehr schnelles Sprechen mit rasenden Gedanken sowie manchmal ausgeprägte Reizbarkeit.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Sycrest beachten?

Sycrest darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Asenapin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Sycrest einnehmen.

Sycrest wurde nicht bei älteren Patienten mit Demenz untersucht. Bei älteren Patienten mit Demenz, die mit ähnlichen Arzneimitteln behandelt werden, kann ein erhöhtes Schlaganfallrisiko oder das Risiko einer erhöhten Sterblichkeit bestehen. Sycrest ist nicht für die Behandlung älterer Patienten mit

Demenz zugelassen und wird nicht für die Anwendung in dieser speziellen Patientengruppe empfohlen.

Sycrest kann einen niedrigen Blutdruck verursachen. Zu Beginn der Behandlung können einige Menschen ohnmächtig werden, insbesondere wenn sie aus einer liegenden oder sitzenden Position aufstehen. Dies geht normalerweise von selbst vorüber. Wenn dies nicht der Fall ist, informieren Sie Ihren Arzt. Ihre Dosierung muss möglicherweise angepasst werden.

Asenapin kann Schläfrigkeit, plötzlichen Abfall des Blutdrucks beim Aufrichten und Schwindel verursachen sowie Ihre Fähigkeit sich zu bewegen und das Gleichgewicht zu halten verändern; dies kann zu Stürzen und als Folge zu Knochenbrüchen oder anderen Verletzungen führen. Bei Patienten mit einem bestehenden Sturzrisiko sollte dieses vor Verordnung von Asenapin abgeklärt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn Sie Folgendes feststellen:

- unwillkürliche rhythmische Bewegungen von Zunge, Mund und Gesicht. Das Absetzen von Sycrest kann erforderlich sein.
- Fieber, schwere Muskelsteifigkeit, Schwitzen oder eingeschränkte Bewusstseinslage (eine Krankheit, die „Malignes Neuroleptisches Syndrom“ genannt wird). Eine sofortige ärztliche Behandlung kann erforderlich sein.

Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach bevor Sie Sycrest einnehmen:

- wenn bei Ihnen jemals eine Erkrankung mit Symptomen wie hoher Körpertemperatur und Muskelsteifigkeit (auch bekannt als Malignes Neuroleptisches Syndrom) diagnostiziert wurde.
- wenn bei Ihnen jemals auffällige Bewegungen der Zunge oder des Gesichts aufgetreten sind (Spätdyskinesie).
Sie sollten wissen, dass beides durch Arzneimittel dieser Art verursacht werden kann.
- wenn Sie eine Herzerkrankung haben oder Sie aufgrund einer Herzerkrankung behandelt werden, so dass Sie zu niedrigem Blutdruck neigen.
- wenn Sie Diabetes haben oder zu Diabetes neigen.
- wenn Sie die Parkinson-Krankheit oder Demenz haben.
- wenn Sie Epilepsie (Anfälle) haben.
- wenn Sie Schluckstörungen haben (Dysphagie).
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben. In diesem Fall dürfen Sie Sycrest nicht einnehmen.
- wenn bei Ihnen die Regulation der Körperkerntemperatur gestört ist.
- wenn Sie Suizidgedanken haben.
- wenn Sie unnormal hohe Werte von Prolaktin im Blut aufweisen (*Hyperprolaktinämie*)

Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, wenn einer dieser Zustände auf Sie zutrifft, da Ihr Arzt möglicherweise Ihre Dosierung anpassen oder Sie eine Zeit lang beobachten möchte. Informieren Sie Ihren Arzt auch dann sofort, wenn sich einer dieser Zustände während der Anwendung von Sycrest entwickelt oder verschlechtert.

Kinder und Jugendliche

Sycrest wird nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

Einnahme von Sycrest zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Einige Arzneimittel können die Wirkung von Sycrest vermindern oder verstärken.

Wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, muss Sycrest zuletzt eingenommen werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Antidepressiva (insbesondere Fluvoxamin, Paroxetin oder Fluoxetin) einnehmen, da möglicherweise eine Anpassung der Dosierung von Sycrest oder des Antidepressivums erforderlich ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel gegen die Parkinson-Krankheit (wie beispielsweise Levodopa) einnehmen, da dieses Arzneimittel deren Wirkung vermindern kann.

Da Sycrest vor allem auf das Gehirn wirkt, können Wechselwirkungen mit anderen auf das Gehirn wirkenden Arzneimitteln (oder Alkohol) aufgrund einer additiven Wirkung auf die Gehirnfunktion auftreten.

Da Sycrest den Blutdruck senken kann, ist Vorsicht geboten, wenn Sycrest zusammen mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln eingenommen wird.

Einnahme von Sycrest zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Nach der Einnahme dieses Arzneimittels dürfen Sie 10 Minuten lang nicht essen oder trinken. Sie sollten das Trinken von Alkohol während der Anwendung dieses Arzneimittels vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sycrest darf während der Schwangerschaft nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt eingenommen werden. Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen und schwanger werden oder schwanger werden möchten, fragen Sie so bald wie möglich Ihren Arzt, ob Sie Sycrest weiter einnehmen sollten.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die Sycrest im letzten Drittel (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Stillen. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Während der Anwendung von Sycrest dürfen Sie nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sycrest kann Schläfrigkeit oder Benommenheit hervorrufen. Vergewissern Sie sich daher, dass Ihre Konzentration und Aufmerksamkeit nicht beeinträchtigt sind, bevor Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Sycrest einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Sublingualtablette mit 5 oder 10 mg zweimal täglich. Eine Dosis sollte morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden.

Hinweise für die Anwendung

Sycrest ist zur sublingualen Anwendung.

Sycrest wird nicht empfohlen, wenn Sie die Tablette nicht wie nachfolgend beschrieben einnehmen können. Wenn Sie dieses Arzneimittel nicht wie nachfolgend beschrieben einnehmen können, ist die Behandlung bei Ihnen möglicherweise nicht wirksam.

- Entnehmen Sie die Sublingualtablette erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung.
- Fassen Sie die Tablette nur mit trockenen Händen an.

- Drücken Sie die Tablette nicht aus der Blisterpackung. Schneiden oder reißen Sie die Blisterpackung nicht auf.
- Ziehen Sie die farbige Lasche zurück (Abbildung 1).
- Entnehmen Sie vorsichtig die Tablette (Abbildung 2). Zerdrücken Sie die Tablette nicht.
- Legen Sie die Tablette unter die Zunge, bis sie sich vollständig aufgelöst hat, um eine optimale Aufnahme zu gewährleisten (Abbildung 3). Die Tablette löst sich im Speichel innerhalb von Sekunden auf.
- Kauen oder schlucken Sie die Tablette nicht.
- Nach der Einnahme der Tablette dürfen Sie 10 Minuten lang nicht essen oder trinken.

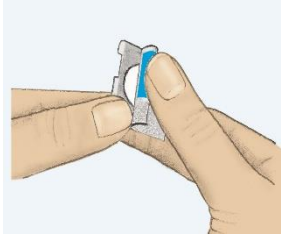


Abbildung 1

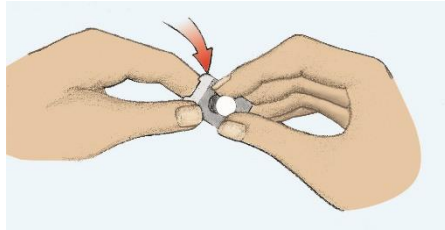


Abbildung 2



Abbildung 3

Wenn Sie eine größere Menge von Sycrest eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich sofort an einen Arzt, wenn Sie zu viel Sycrest eingenommen haben. Nehmen Sie die Packung mit. Bei einer Überdosierung können Sie sich schläfrig oder müde fühlen, können Sie auffällige Körperbewegungen haben, Probleme beim Stehen und Gehen haben, kann Ihnen infolge eines niedrigen Blutdrucks schwindelig sein und können Sie sich ruhelos und verwirrt fühlen.

Wenn Sie die Einnahme von Sycrest vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein. Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie zwei oder mehr Dosen vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Sycrest abbrechen

Wenn Sie die Einnahme von Sycrest abbrechen, geht die Wirkung dieses Arzneimittels verloren. Sie sollten die Einnahme dieses Arzneimittels nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt abbrechen, da andernfalls Ihre Symptome wieder auftreten können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel wurde über schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf, wenn eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen auftritt:

- Allergische Reaktionen (gewöhnlich eine Kombination von Beschwerden wie Atem- oder Schluckbeschwerden, geschwollenes Gesicht, Lippen, Zunge oder Rachen, Hautausschlag, Juckreiz und beschleunigter Herzschlag)
- Plötzlicher Anstieg der Körpertemperatur mit Schwitzen, schnellem Herzschlag, schwerer Muskelsteifigkeit, Verwirrtheit und schwankendem Blutdruck, was zum Koma führen kann
- Krampfanfälle oder Krämpfe
- Ohnmacht
- Stürze, die als Folge einer oder mehrerer Nebenwirkungen auftreten können, wie z. B.:
Schläfrigkeit, plötzlicher Abfall des Blutdrucks beim Aufrichten, Schwindel und Änderungen in Ihrer Fähigkeit sich zu bewegen und das Gleichgewicht zu halten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie Folgendes bemerken:

- Anzeichen erhöhter Blutzuckerwerte, wie übermäßiger Durst, Hunger oder Wasserlassen, Schwächegefühl oder eine beginnende Verschlechterung eines Diabetes
- Wälzen der Zunge oder andere unkontrollierte Bewegungen von Zunge, Mund, Backen oder Kiefer, die auf Arme und Beine übergehen können

Weitere zu diesem Arzneimittel berichtete Nebenwirkungen waren u. a.:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen)

- Angst
- Schläfrigkeit

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen)

- Gewichtszunahme
- Appetitsteigerung
- Langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen
- Ruhelosigkeit
- Unwillkürliche Muskelkontraktionen
- Langsame Bewegungen, Zittern
- Sedierung
- Schwindel
- Übelkeit
- Geschmacksveränderung
- Taubheitsgefühl der Zunge oder im Mund
- Vermehrter Speichelfluss
- Muskelspannung
- Ermüdung
- Anstieg der Leberproteinspiegel

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen)

- Auffällige Muskelbewegungen: ein Symptomenkomplex, bekannt als extrapyramidale Symptome (EPS), der eines oder mehrere der folgenden Symptome umfassen kann: auffällige Bewegungen von Muskeln, Zunge oder Kiefer, langsame oder anhaltende Muskelkontraktionen, Muskelspasmen, Zittern (Schütteln), auffällige Bewegungen der Augen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, langsame Bewegungen oder Ruhelosigkeit
- Unangenehmes Gefühl in den Beinen (auch Restless-Legs-Syndrom genannt)
- Sprachprobleme
- Auffällig langsamer oder schneller Herzschlag
- Erregungsleitungsstörungen im Herzen
- Auffälliges EKG (Verlängerung der QT-Zeit)
- Niedriger Blutdruck beim Aufstehen
- Niedriger Blutdruck
- Kribbeln der Zunge oder im Mund
- Geschwollene oder schmerzhafte Zunge
- Schwierigkeiten beim Schlucken
- Geschwüre, wunde Stellen, Rötungen, Schwellungen und Blasenbildung im Mund
- Sexuelle Funktionsstörung
- Fehlen regelmäßiger Monatsblutungen

Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen)

- Veränderungen im Spiegel der weißen Blutkörperchen
- Schwierigkeiten beim Fokussieren mit den Augen
- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen, die zu den Lungen führen, und Brustschmerz und Schwierigkeiten beim Atmen verursachen
- Muskelkrankheit, die sich in unklaren Beschwerden und Schmerzen äußert
- Brustvergrößerung beim Mann
- Austritt von Milch oder Flüssigkeit aus der Brust

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Sycrest aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker oder Ihren örtlichen Entsorgungsbetrieb, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Sycrest enthält

- Der Wirkstoff ist Asenapin.
- Jede Sycrest 5 mg Sublingualtablette enthält 5 mg Asenapin.
- Jede Sycrest 10 mg Sublingualtablette enthält 10 mg Asenapin.
- Die jeweilige Menge ist auf Ihrer Packung mit den Sycrest-Tabletten angegeben.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Gelatine und Mannitol (Ph.Eur.) (E 421).

Wie Sycrest aussieht und Inhalt der Packung

Die 5-mg-Sublingualtablets sind runde, weiße bis weißgraue Tabletten mit einseitig aufgeprägter „5“.

Die 10-mg-Sublingualtablets sind runde, weiße bis weißgraue Tabletten mit einseitig aufgeprägter „10“.

Die Sublingualtablets befinden sich in Blisterpackungen mit abziehbarer Folie zu jeweils 10 Tabletten. Die Packungen enthalten 20, 60 oder 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.