

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sycrest 5 mg keelealused tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga keelealune tablett sisaldab 5 mg asenapiini (maleaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune tablett

Ümmargused, valged kuni valkjad keelealused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „5“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sycrest on näidustatud I tüüpi bipolaarse häirega kaasnevate mõõdukate kuni raskete maniakaalsete episoodide raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sycresti soovituslik algannus monoterapijana on 5 mg kaks korda ööpäevas. Üks annus tuleb võtta hommikul ja üks annus õhtul. Individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja ravimi taluvusest lähtuvalt võib annust suurendada 10 mg-ni kaks korda ööpäevas. Vt lõik 5.1. Kombinatsioonravis on soovituslik algannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Sycresti tuleb eakatel kasutada ettevaatusega. Leidub piiratud andmeid tõhususe kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Puudub asenapiini kasutamise kogemus raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniinikliirens on alla 15 ml/min.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõnedel mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B) ei saa välistada asenapiini plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalust, mistõttu on vajalik ettevaatus. Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C) täheldati asenapiini kontsentratsiooni 7-kordset kasvu. Seega ei soovitata Sycresti kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

I tüüpi bipolaarse häirega seostatud maniakaalsete või segatüüpi episoodidega lastel (vanuses 10...17 aastat) tehti farmakokineetiline uuring ja lühiajaline efektiivsuse ning ohutuse uuring. Pikaajalist ohutust selles rühmas uuriti 50-nädalases avatud kontrollrühmata jätku-uuringus. Antud

hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Ärge võtke tabletti blistrist välja enne, kui olete manustamiseks valmis. Tabletti tuleb puudutada kuivade kätega. Tabletti ei tohi suruda läbi pakendi. Tabletipakendit ei tohi lõigata ega rebida. Värviline lipik tuleb ära tõmmata ja tablett õrnalt välja võtta. Tabletti ei tohi purustada.

Parima imendumise tagamiseks tuleb Sycresti keelealune tablett asetada keele alla ja lasta sellel täielikult lahustuda. Tablett lahustub süljese sekundaarse jooksul. Sycresti keelealuseid tablette ei tohi mäluda ega alla neelata. Manustamisele järgneva 10 minuti jooksul ei tohi süüa ega juua.

Kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega tuleb Sycresti võtta viimasena.

Sycresti ravi ei soovitata patsientidele, kes ei ole võimelised järgima ravimi manustamisviisi, sest asenapiini biosaadavus allaneelamisel on väike (suukaudse tableti biosaadavus < 2%).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dementsusega seotud psühhosiga eakad patsiendid

Dementsusega seotud psühhosiga eakatel patsientidel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, on suurenenud surmarisk.

Sycresti ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud psühhosiga patsientide raviks ja seda ei soovitata kasutada selles konkreetses patsientide rühmas.

Maliigne neuroleptiline sündroom

On teateid juhtudest, kus antipsühhootikumide, teiste seas asenapiini kasutamisel tekib maliigne neuroleptiline sündroom (MNS), mida iseloomustab hüpertermia, lihaste jäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvuse häirimine ja seerumi kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemine. Täiendavate kliiniliste nähtude seas võivad olla müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus.

Kui patsiendil tekivad MNS-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi Sycrestiga lõpetada.

Krambid

Kliinilistes uuringutes on mõnikord ravi ajal asenapiiniga teatatud krampjuhtudest. Seetõttu tuleb Sycresti kasutada ettevaatlikult neil patsientidel, kellel on anamneesis krambihäire või kellel on krampidega seonduv haigus.

Enesetapp

Suitsiidikatse võimalus on psühhootilistele haigustele ja bipolaarsele häirele iseloomulik ja suure riskiga patsientide ravimisega peab kaasnema tähelepanelik jälgimine.

Ortostaatiline hüpotensioon

Asenapiin võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni ja minestust, eriti ravi alguses, mis peegeldab arvatavasti selle α 1-adrenergilist antagonismi. Eriti suur risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks on eakatel patsientidel (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes on ravi ajal Sycrestiga mõnikord teatatud minestamisjuhtudest. Sycresti tuleb kasutada ettevaatlikult eakatel patsientidel ning patsientidel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt või isheemia, erutusjuhte häired), tserebrovaskulaarne haigus või seisundid, mis on eelsoodumuseks hüpotensiooni tekkeks (nt dehüdratsioon ja hüpovoleemia).

Tardiivne düskineesia

Dopamiinireseptori suhtes antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivse düskineesia tekkimisega, mida iseloomustavad eeskätt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused. Kliinilistes uuringutes on mõnikord teatatud tardiivse düskineesia juhtudest asenapiiniga ravimise ajal. Ekstrapüramidaalsümptomite tekkimine on tardiivse düskineesia riskitegur. Kui Sycresti tarvitaval patsiendil ilmnevad tardiivse düskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Hüperprolaktineemia

Mõnedel Sycrestiga ravitud patsientidel on esinenud prolaktiinisalduse suurenemist. Kliinilistes uuringutes on teatatud üksikutest ebanormaalse prolaktiinisaldusega seotud kõrvalnähtudest.

QT-intervall

Kliiniliselt oluline QT-intervalli pikenemine ei ole ilmselt asenapiiniga seotud. Tuleb olla ettevaatlik Sycresti väljakirjutamisel teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega või perekonnaanamneesis oleva QT pikenemisega patsientidele ja samuti samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis arvatavasti pikendavad QT-intervalli.

Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Ravi ajal asenapiiniga on mõnikord teatatud hüperglükeemia juhtudest või olemasoleva suhkurtõve süvenemisest. Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise ja glükoosisalduse kõrvalekallete vahelise seose hindamise muudab keeruliseks võimalus, et skisofreenia või bipolaarse häirega patsientidel on üldiselt suurem oht diabeeti haigestuda ja diabeedi kasvav esinemus üldpopulatsioonis. Diabeediga patsientide ja diabeedi tekkimise riskiteguritega patsientide puhul on soovitatav kohane kliiniline jälgimine.

Düsfaagia

Antipsühhootilise raviga on seostatud söögitoru motoorikahäireid ja aspiratsiooni. Mõnikord on teatatud düsfaagia juhtudest Sycrestiga ravitud patsientidel.

Kehatemperatuuri regulatsioon

Antipsühhootilised ravimiparaadid võivad arvatavasti häirida võimet langetada kehatüve temperatuuri. Kliiniliste uuringute põhjal on järeldatud, et kliiniliselt oluline kehatemperatuuri regulatsiooni häirimine ei ole tõenäoliselt seotud asenapiiniga. Ettevaatlik tuleb olla Sycresti väljakirjutamisel patsientidele, kellel võivad esineda seisundid, mis soodustavad organismi baastemperatuuri tõusu, nt suur füüsiline koormus, kokkupuude äärmusliku palavusega, samaaegne antikolinergiliste ravimite tarvitamine või dehüdratsioon.

Raske maksakahjustusega patsiendid

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C) kasvab asenapiini kontsentratsioon 7-kordseks. Seetõttu ei ole soovitatav Sycresti kasutamine sellistel patsientidel.

Parkinsoni tõbi ja dementsus Lewy kehadega

Arstid peavad kaaluma riskide ja kasulikkuse suhet, kui määravad Sycresti Parkinsoni tõve või Lewy kehadega dementsusega patsientidele, sest mõlemas rühmas võib esineda suurenenud maliigse neuroleptilise sündroomi risk ning suurenenud tundlikkus antipsühhootikumide suhtes. Selle suurenenud tundlikkuse ilmingute hulka võivad kuuluda lisaks ekstrapüramidaalsümptomitele segasus, vaimne nüristumine, posturaalne ebastabiilsus sagedaste kukkumistega.

Kukkumised

Asenapiin võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu unisus, ortostaatiline hüpotensioon, pearinglus ja ekstrapüramidaalsümptomid, mis võivad põhjustada kukkumisi koos nende tagajärjel saadud luumurdude või teiste vigastustega. Kukkumise riskiga patsientide seisundit tuleb enne asenapiini määramist hinnata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvestades asenapiini põhiliselt kesknärvisüsteemile avaldatavat toimet (vt lõik 4.8), tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel koos teiste tsentraalse toimega ravimitega. Patsientidel tuleb soovitada Sycresti võtmise ajal hoiduda alkoholi tarvitamisest.

Teiste ravimipreparaatide võimalik mõju Sycrestile

Asenapiin elimineeritakse peamiselt läbi otsese glükuroniseerimise UGT1A4 abil ja oksüdatiivse metabolismi tsütokroom P450 isoensüümide (eeskätt CYP1A2) abil. On uuritud mitmete selliste ensümaatiliste radade inhibeerijate ja indutseerijate, eriti fluvoksamiini (CYP1A2 inhibiitor), paroksetiini (CYP2D6 inhibiitor), imipramiini (CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitor), tsimetidiini (CYP3A4/2D6/1A2 inhibiitor), karbamasepiini (CYP3A4/1A2 indutseerija) ja valproaadi (UGT inhibiitor) võimalikku mõju asenapiini farmakokineetikale. Välja arvatud fluvoksamiiniga, ei tekkinud koostoimes ühegi teise ravimiga kliiniliselt olulisi muutusi asenapiini farmakokineetikas.

25 mg fluvoksamiini manustamisel kaks korda ööpäevas koos asenapiini 5 mg üksikannusega kasvas asenapiini AUC 29%. Fluvoksamiini täieliku raviannuse manustamisel võib oodata asenapiini plasmakontsentratsiooni suuremat kasvu. Seetõttu tuleb asenapiini ja fluvoksamiini koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sycresti võimalik mõju teistele ravimipreparaatidele

Tingituna α 1-adrenergilisest antagonismist koos ohuga ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4) võib Sycrest suurendada teatud hüpertensioonivastaste ravimite toimet.

Asenapiin võib toimida antagonistlikult levodopa ja dopamiini agonistide toimele. Kui sellist kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb määrata iga ravimi madalaim efektiivne annus.

In vitro uuringutest ilmneb, et asenapiin inhibeerib nõrgalt ensüümi CYP2D6. Kliinilised ravimite koostoime uuringud, kus hinnati CYP2D6 inhibeerimist asenapiini poolt, andsid järgmised tulemused:

- Pärast dekstrometorfaani ja asenapiini koosmanustamist tervetele katseisikutele mõõdeti dekstrorfaani/dekstrometorfaani (DX/DM) suhet kui CYP2D6 aktiivsuse markerit. Ravi 5 mg asenapiiniga kaks korda ööpäevas põhjustas DX/DM-i suhte väikese languse 0,43-ni, mis viitab CYP2D6 pärssimisele. Samas uuringus vähendas ravi 20 mg paroksetiiniga ööpäevas DX/DM-i suhet 0,032-ni.
- Eraldiseisvas uuringus ei mõjutanud 75 mg imipramiini üksikannuse koosmanustamine 5 mg asenapiini üksikannusega imipramiini metaboliidi desipramiini (CYP2D6 substraat) plasmakontsentratsiooni.
- 20 mg paroksetiini (CYP2D6 substraat ja inhibiitor) üksikannuse manustamine 15 tervele mehele, keda raviti 5 mg asenapiiniga kaks korda ööpäevas, põhjustas neil paroksetiini kontsentratsiooni peaaegu kahekordse suurenemise.

In vivo on asenapiin äärmisel juhul nõrk CYP2D6 inhibiitor. Siiski võib asenapiin võimendada paroksetiini inhibeerivat mõju oma metabolismile.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Sycresti manustamisel koos ravimitega, mis on nii CYP2D6 substraadiks kui ka inhibiitoriks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sycresti kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Asenapiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne. Loomkatsetes leiti toksiline mõju emasloomale ja embrüole (vt lõik 5.3).

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh Sycrest) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad

sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest vastsündinutel. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Sycresti tohib raseduse ajal kasutada üksnes siis, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi asenapiiniga ja ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Imetavatel rottidel eritus asenapiin rinnapiima. Ei ole teada, kas asenapiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Sycresti ravi ajal.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Asenapiin võib põhjustada unisust ja sedatsiooni. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kuni nad on põhjendatult kindlad, et ravi Sycrestiga ei mõju neile ebasoovitavalt.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes teatatud asenapiini kasutamisega seotud kõrvaltoimed olid unisus ja ärevus. Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Teisi tõsiseid kõrvaltoimeid on üksikasjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Asenapiinraviga seostuvad kõrvaltoimed on ära toodud alljärgnevas tabelis. Tabel põhineb kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimetel.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa; väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			allergilised reaktsioonid		
Ainevahetuse- ja toitumishäired		kehakaalu suurenemine, suurenenud söögiisu	hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	ärevus				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Närvisüsteemi häired	somnolentsus	düstoonia, akatiisia, düskineesia, parkinsonism, sedatsioon, pearinglus, düsgeusia	sünkoop, krambid, ekstra-püramidaal-häire, düsartria, rahutute jalgade sündroom	maliigne neuroleptiline sündroom	
Silma kahjustused				akommodatsioonihäire	
Südame häired			siinus-bradükardia, Hisi kimbu sääre blokaad, elektrokardiogrammil QT pikenemine, siinus-tahhükardia		
Vaskulaarsed häired			ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				kopsu-emboolia	
Seedetrakti häired		suu hüpesteesia, iiveldus, liigne süljeeritus	keele turse, düsfaagia, glossodüünia, suu paresteesia, suulimaskesta kahjustused (haavandid, villid ja põletik)		
Maksa ja sapiteede häired		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused					Kukkumised*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaskriipsus		rabdomüolüüs	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			seksuaalfunktsiooni häired, amenorröa	günekomastia, galaktorröa	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus			

* Vt allpool lõik „Kukkumised“

Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

Ekstrapüramidaalsümptomid

Kliinilistes uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite esinemissagedus asenapiiniga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanutel (15,4% vs. 11,0%).

Lühiajalistes (6-nädalastes) skisofreenia uuringutes on asenapiiniga ravitud patsientidel ilmnenu akatiisia seos annusega. Parkinsonismiga on kasvav seos suuremate annuste korral.

Väikese farmakokineetilise uuringu põhjal tundusid lapsed olevat asenapiini annustamise alustamisel enam aldis düstoonia tekkeks, kui ei järgitud järk-järgulist annuse suurendamise skeemi (vt lõik 5.2). Düstoonia esinemissagedus laste kliinilistes uuringutes, kus kasutati järk-järgulist annuse suurendamist, oli sarnane täiskasvanute uuringutes täheldatule.

Kehakaalu suurenemine

Skisofreenia ja bipolaarse maania kombineeritud lühi- ja pikaajalistes uuringutes täiskasvanutel on asenapiini puhul keskmine kehakaalu muutus 0,8 kilogrammi. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks võrreldes esialgsega) osalejate suhtarv lühiajalistes skisofreenia uuringutes oli 5,3% asenapiini puhul võrreldes 2,3%-ga platseebo puhul. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks võrreldes esialgsega) osalejate suhtarv lühiajalistes paindlike annustega bipolaarse maania uuringutes oli 6,5% asenapiini puhul võrreldes 0,6%-ga platseebo puhul.

3-nädalases platseebokontrolliga randomiseeritud fikseeritud annusega efektiivsuse ja ohutuse uuringus I tüüpi bipolaarse häirega lastel vanuses 10...17 aastat oli keskmine kehakaalu muutus uuringu lõpuks võrreldes esialgsega platseebot või kaks korda ööpäevas 2,5 mg, 5 mg või 10 mg asenapiini võtnutel vastavalt 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg ja 1,44 kg. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine 21. ravipäevaks võrreldes esialgsega) uuritavaid oli 14,1% 2,5 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel, 8,9% 5 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel ja 9,2% 10 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel võrreldes 1,1%-ga platseebot võtnutel. Pikaajalises jätku-uuringus (50 nädalat) oli 34,8% isikutest kehakaalu suurenemine kliiniliselt oluline (st $\geq 7\%$ kehakaalu tõus uuringu lõpuks). Üldine keskmine (standardhälve) kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks oli 3,5 (5,76) kg.

Ortostaatiline hüpotensioon

Ortostaatilise hüpotensiooni esinemissagedus eakatel patsientidel oli 4,1% võrrelduna 0,3%-ga II ja III faasi uuringute kombineeritud populatsioonis.

Kukkumised

Kukkumine on võimalik ühe või mitme kõrvaltoime tõttu järgnevatest: unisus, ortostaatiline hüpotensioon, pearinglus, ekstrapüramidaalsümptomid.

Maksaensüümid

Maksa transaminaaside,alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi lühiajalist asümptomaatilist tõusu on täheldatud sageli, eriti ravi varases staadiumis.

Muud leiud

Tserebrovaskulaarsetest sündmustest on teatatud asenapiiniga ravitud patsientidel, kuid puuduvad tõendid sagedamast esinemisest kui on oodatav 18...65-aastastel täiskasvanutel.

Asenapiinil on anesteetilised omadused. Suu hüpesteesia ja suu paresteesia võivad esineda kohe pärast manustamist ja tavaliselt kaovad need 1 tunni jooksul.

Alates turustamise alustamisest on olnud teateid asenapiiniga ravitud patsientidel esinenud tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest, sh anafülaktilistest/anafülaktoidsetest reaktsioonidest, angioödeem, tursunud keel ja kõri (farüingeaalurtse).

Lapsed

Asenapiin ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks (vt lõik 4.2).

Laste bipolaarse häire ja skisofreenia uuringutes ilmnenud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed sarnanesid täiskasvanute bipolaarse häire ja skisofreenia uuringutes täheldatule.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedamad kui platseeboga) I tüüpi bipolaarse häirega lastel olid unisus, sedatsioon, pearinglus, düsgeusia, suu hüpesteesia, suu paresteesia, iiveldus, söögiisu suurenemine, väsimus ja kehakaalu suurenemine (vt „*Kehakaalu suurenemine*“ eespool).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedamad kui platseeboga) skisofreeniaga lastel olid unisus, sedatsioon, akatiisia, pearinglus, ja suu hüpesteesia. Võrreldes platseeboga (3,1%) oli statistiliselt olulisel määral rohkem patsiente $\geq 7\%$ kehakaalu tõusuga (uuringu algusest lõpuni) 2,5 mg Sycresti kaks korda ööpäevas võtnute seas (9,5%) ja 5 mg Sycresti kaks korda ööpäevas võtnute seas (13,1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Asenapiiniprogrammi raames on teatatud üksikutest üleannustamise juhtudest. Annused on olnud hinnanguliselt 15 mg ja 400 mg vahel. Enamikul juhtudel ei olnud selge, kas asenapiini oli manustatud keelealuselt. Raviga seotud kõrvaltoimete hulgas olid erutus, segasus, akatiisia, orofatsiaalne düstoonia, sedatsioon ja asümptomaatilised EKG leiud (bradükardia, supraventrikulaarsed kompleksid, intraventrikulaarne erutusjuhte häire).

Sycresti üleannustamise ravi kohta puudub konkreetne teave. Sycrestil ei ole spetsiifilist antidooti. Tuleb arvestada võimalusega, et manustatud on mitut ravimit. Vajalik on kardiovaskulaarne jälgimine, et avastada võimalikku arütmiaid. Üleannustamise korral tuleb keskenduda sümptomaatilisele ja toetavale ravile, tagada tuleb hingamisteede piisav oksügenisatsioon ja ventilatsioon. Hüpotensiooni ja tsirkulatoorse kollapsi peab ravima kohaste vahenditega, nt manustada veeni vedelikku ja/või sümpatomimeetikume (epinefriini ja dopamiini ei tohi kasutada, sest beetastimulatsioon võib Sycresti esilekutsutud alfablokaadi korral hüpotensiooni raskendada). Tugevate ekstrapüramidaalhäirete korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimpreparaate. Hoolikas meditsiiniline jälgimine peab jätkuma patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoptikumid, antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AH05

Toimemehhanism

Asenapiini toimemehhanism ei ole lõplikult teada. Siiski on retseptorite farmakoloogia alusel oletatud, et asenapiini tõhusust vahendab kombinatsioon D2 ja 5-HT_{2A} retseptorite antagonistlikust aktiivsusest. Mõju teistele retseptoritele, nagu 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ ja α ₂-adrenergilised retseptorid, võib samuti aidata kaasa asenapiini kliinilisele toimele.

Farmakodünaamilised toimed

Asenapiin seondub tugevalt serotoniini 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, dopamiini D₂, D₃, D₄, D₁ ja α ₁- ning α ₂-adrenergiliste ja histamiini H₁ retseptoritega ning mõõdukalt H₂ retseptoritega. *In vitro* katsetes käitub asenapiin nende retseptorite suhtes antagonistina. Asenapiin ei seonu märkimisväärselt muskariini koliinergiliste retseptoritega.

Kliiniline efektiivsus

Kliiniline efektiivsus I tüüpi bipolaarse häire korral

Asenapiini efektiivsust DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) kriteeriumitele vastava I tüüpi bipolaarse häire maniakaalsete või segatüüpi episoodide (koos psühhootiliste sümptomitega ja ilma) ravis hinnati kahes ühesuguse ülesehitusega 3-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paindlike annustega platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga (olansapiin) kontrollitud monoterapia uuringus, milles osales vastavalt 488 ja 499 patsienti. Kõik patsiendid vastasid I tüüpi bipolaarse häire maniakaalse (DSM-IV 296.4x) või segatüüpi episoodi (DSM-IV 296.6x) diagnostilistele kriteeriumitele ja neil oli skriiningu ajal ja esialgselt YMRS-i (*Young Mania Rating Scale*) näitaja ≥ 20 . Kiire tsüklilisusega patsiendid jäeti nendest uuringutest välja. Asenapiin oli maniakaalsete sümptomite leevendamisel 3-nädalase uuringuperioodi vältel tõhusam kui platseebo. YMRS-i muutuse punkthinnangud esialgselt kuni uuringu lõpuni [95% usaldusintervall], kasutades LOCF-analüüsi (*Last Observation Carried Forward*), olid kahes uuringus järgmised: -11,5 [-13,0, -10,0] asenapiini puhul vs. -7,8 [-10,0, -5,6] platseebo puhul ning -10,8 [-12,3, -9,3] asenapiini puhul vs. -5,5 [-7,5, -3,5] platseebo puhul). Statistiliselt olulist erinevust asenapiini ja platseebo vahel täheldati juba alates 2. ravipäevast.

Kahe 3-nädalase keskse uuringu patsiente uuriti järgneva 9 nädala jooksul jätku-uuringus. Selles uuringus näidati episoodivastase ravitoime püsimummist peale 12-nädalast randomiseeritud ravi.

Esmane efektiivsuse hüpotees leidis kinnitust ühes topeltpimedas fikseeritud annustega paralleelsete rühmadega 3-nädalases platseebokontrolliga uuringus I tüüpi bipolaarse häirega isikutel, kellel esines äge maniakaalne või segatüüpi episood. Uuringus osales 367 patsienti, kellest 126 said platseebot, 122 asenapiini 5 mg kaks korda ööpäevas ja 119 asenapiini 10 mg kaks korda ööpäevas. Mõlemad asenapiini annused (5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas) olid platseebost tõhusamad ning nende puhul esines 21. ravipäeval YMRS-i üldnäitaja ravieelsega võrreldud muutuse statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Kõiki ravi saanud patsiente hõlmava LOCF-analüüsi põhjal oli YMRS-i üldnäitaja vähimruutude keskmise ravieelsest kuni 21. ravipäevani ilmnenud muutuse erinevus asenapiini 5 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo vahel -3,1 punkti (95% usaldusintervall (-5,7; -0,5); p-väärtus = 0,0183). YMRS-i üldnäitaja vähimruutude keskmise ravieelsest kuni 21. ravipäevani ilmnenud muutuse erinevus asenapiini 10 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo vahel oli -3,0 punkti (95% usaldusintervall (-5,6; -0,4); p-väärtus = 0,0244). Statistiliselt olulist erinevust asenapiini ja platseebo vahel täheldati juba alates 2. ravipäevast. Selles lühiajalises fikseeritud annustega kontrolliga uuringus ei leidnud tõestust 10 mg kaks korda ööpäevas täiendav kasu võrreldes annusega 5 mg kaks korda ööpäevas.

12-nädalases platseebokontrolliga uuringus, kus osales 326 patsienti, kellel oli I tüüpi bipolaarse häire maniakaalne või segatüüpi episood (psühhootiliste sümptomitega või ilma) ja kellel pärast kahte

nädalat osaliselt puudus ravivastus monoterapiale liitiumi või valproaadiga terapeutilise seerumikontsentratsiooni juures, oli 3. nädala seisuga asenapiini lisamine täiendava ravina tõhusam kui liitiumi või valproaadi monoterapiad (YMRS-i muutuse punkthinnangud esialgsest kuni uuringu lõpuni [95% usaldusintervall] olid kasutades LOCF-analüüsi -10,3 [-11,9, -8,8] asenapiini puhul ja -7,9 [-9,4, -6,4] platseebo puhul) ja 12. nädalal (-12,7 [-14,5, -10,9] asenapiini puhul ja -9,3 [-11,8, -7,6] platseebo puhul) maniakaalsete sümptomite vähendamisel.

Lapsed

Asenapiin ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks (vt lõik 4.2).

Sycresti ohutust ja efektiivsust hinnati 403-1 I tüüpi bipolaarse häirega lapsel, kes osalesid ühes 3-nädalases platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus, kus 302 patsienti said Sycresti fikseeritud annuses vahemikus 2,5...10 mg kaks korda ööpäevas. Võrreldes platseeboga näitasid uuringu tulemused kõigi kolme Sycresti annuse statistiliselt olulist paremust parandades YMRS-i üldnäitajat mõõdetuna algväärtusest 21. ravipäevani. Pikaajalist efektiivsust ei olnud võimalik 50-nädalases kontrollrühmata avatud jätku-uuringus tõestada. Lastel läbiviidud uuringutes ilmnenud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed sarnanesid üldiselt täiskasvanutel läbiviidud uuringutes täheldatule. Siiski näisid ravi kõrvaltoimed kehakaalu tõusule ja plasma lipiidiprofiilile olevat suuremad, kui täiskasvanutel läbiviidud uuringutes täheldatud toimed.

Sycresti efektiivsust ei näidatud 8-nädalases platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud fikseeritud annuse uuringus 306-1 12...17-aastaselt skisofreeniaga noorukil annustega 2,5 mg ja 5 mg kaks korda ööpäevas.

Sycresti uuringud lastel tehti kasutades maitsestatud keelealuseid tablette. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Sycrestiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta I tüüpi bipolaarse häirega lastel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Keelealuse manustamise järgselt imendub asenapiin kiiresti ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 0,5...1,5 tunni pärast. 5 mg asenapiini absoluutne biosaadavus keelealusel manustamisel on 35%. Allaneelamisel on asenapiini absoluutne biosaadavus madal (< 2% suukaudse tableti vormis). Vee joomine mõned (2 või 5) minutit pärast asenapiini manustamist vähendab asenapiini biosaadavust (vastavalt 19% ja 10%). Seetõttu tuleb manustamisele järgneva 10 minuti jooksul vältida söömist ja joomist (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Asenapiini jaotumine on kiire ja jaotusruumala on suur (ligikaudu 20...25 l/kg), mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Asenapiin seondub suurel määral (95%) plasmavalkudega, sealhulgas albumiini ja α_1 happelise glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Asenapiin metaboliseerub ulatuslikult. Asenapiini peamised metaboolsed rajad on otsene glükuroniseerimine (UGT1A4 vahendusel) ning tsütokroom P450 (peamiselt CYP1A2, kuid ka 2D6 ja 3A4) vahendusel toimuv oksüdeerimine ja demetüülimine. Inimestel läbi viidud *in vivo* uuringus radioaktiivse märgistusega asenapiiniga oli levinuim ravimiga seotud ühend plasmast asenapiini N⁺-glükuroniid; teiste ühendite hulgas oli N-desmetüülaseenapiin, N-desmetüülaseenapiin N-karbamoüülglükuroniid ja väikestes kogustes asenapiini muutumatu kujul. Sycresti aktiivsus tuleneb peamiselt lähteühendist.

Asenapiin on CYP2D6 nõrk inhibiitor. Asenapiin ei põhjusta CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsuse induktsiooni inimese hepatotsüütide kultuuris. Asenapiini koosmanustamist nende metaboolsete radade teadaolevate inhibiitorite, indutseerijate ja substraatidega on uuritud mitmes ravimite koostoime uuringus (vt lõik 4.5).

Eritumine

Asenapiin on suure kliirensiga ühend, intravenoosse manustamise järel on kliirens 52 l/h. Massi tasakaalu uuringus eritus suurem osa radioaktiivsest annusest uriini (ligikaudu 50%) ja väljaheitega (ligikaudu 40%) ning ainult väike osa (5...16%) eritus muutumatul kujul väljaheitega. Pärast esialgset kiirema jaotumise faasi on asenapiini terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 24 h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuse suurendamine 5 mg-st 10 mg-ni kaks korda ööpäevas (kahekordne suurendamine) tingib väiksema kui lineaarse (1,7 korda) maksimaalse kontsentratsiooni ja eksponeerituse ulatuse suurenemise. C_{max} ja AUC annusega vähem kui võrdelise suurenemise võib omistada suu limaskesta imendumisvõime piirangule keelealuse manustamise järel.

Kaks korda ööpäevas annustamisel saavutatakse püsikontsentratsioon 3 päeva jooksul. Üldiselt on püsikontsentratsiooniga asenapiini farmakokineetika sarnane üksikannuse farmakokineetikaga.

Farmakokineetika erinevatel patsientide rühmadel

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega patsientidel oli asenapiini farmakokineetika sarnane normaalse maksatalitlusega patsientide farmakokineetikaga. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel täheldati asenapiini kontsentratsiooni 7-kordset tõusu (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Asenapiini farmakokineetika pärast 5 mg üksikannuse manustamist oli erineva raskusega neerukahjustusega patsientidel sarnane normaalse neerutalitlusega patsientide farmakokineetikaga.

Puuduvad kogemused asenapiiniga raske neerupuudulikkusega patsientide puhul, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min.

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses 65...85 aastat) on asenapiini kontsentratsioon ligikaudu 30% suurem kui noorematel täiskasvanutel.

Lapsed (lapsed ja noorukid)

Farmakokineetilises uuringus kasutades maitsestatamata keelealuseid tablette 5 mg asenapiini annustamisel kaks korda ööpäevas on farmakokineetika noorukitel (vanuses 12...17 aastat, kaasa arvatud) sarnane täiskasvanutel täheldatava farmakokineetikaga. Kaks korda ööpäevas 10 mg annustamisega ei kaasnenud noorukitel suuremaid kontsentratsioone kui kaks korda ööpäevas 5 mg annustamisega.

Teises farmakokineetika uuringus kasutades maitsestatatud keelealuseid tablette, põhjustas annus 10 mg kaks korda ööpäevas lastel (vanuses 10...17 aastat, kaasa arvatud) ligikaudu annusega proportsionaalse asenapiini ekspositsiooni suurenemise võrreldes annusega 5 mg kaks korda ööpäevas.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei ilmnunud asenapiini farmakokineetikas sooga seotud erinevusi.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud asenapiini farmakokineetikas rasside vahel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Suitsetamine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et suitsetamine (mis indutseerib CYP1A2) ei mõjuta asenapiini kliirensit. Vastavas uuringus ei mõjutanud 5 mg keelealuse üksikannuse puhul manustamisega samaaegne suitsetamine asenapiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsete ohutusfarmakoloogia uuringute põhjal ei näidanud mittekliinilised andmed erilist ohtu inimesele. Korduvannuse toksilisuse uuringud rottide ja koertega näitasid peamiselt annust piiravaid farmakoloogilisi mõjusid, näiteks sedatsiooni. Täheldati ka prolaktiini vahendatavaid mõjusid piimanäärmetele ja innatsükli häirumist. Koertel esines suurte suukaudsete annuste juures hepatotoksilisus, mida ei täheldatud pikaajalise intravenoosse manustamise korral. Asenapiinil on teatud afiinsus melaniini sisaldavate kudede suhtes. Siiski ei ilmnenud *in vitro* testides mingit fototoksilisust. Lisaks ei ilmnenud okulaarse toksilisuse märke pikaajaliselt asenapiini saanud koerte silmade histopatoloogilisel uurimisel, mis näitab fototoksilise ohu puudumist. Testid ei näidanud asenapiini genotoksilisust. Rottidel ja hiirtel läbi viidud subkutaanse kartsinogeensuse uuringutes ei täheldatud tuumorite esinemissageduse suurenemist. Mittekliinilistes uuringutes ilmnisid mõjud ainult annuste juures, mida peetakse maksimaalselt inimestel kasutatavatest annustest piisavalt palju suuremaks, seega on need kliinilise kasutamise seisukohalt ebaolulised.

Asenapiin ei mõjutanud rottide viljakust ega polnud teratogeenne rottidele ja küülikutele. Rottide ja küülikutega tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on leitud embrüotoksilisust. Asenapiin põhjustas kergest toksilisust emasloomal ja kergest luustiku arenemise hilinemist lootel. Asenapiini suurte annuste (15 mg/kg kaks korda ööpäevas) suukaudne manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi faasis mõjus halvasti kehakaalule. Sellise annuse korral loote kehakaal vähenes. Asenapiini intravenoosel manustamisel tiinetele küülikutele ei täheldatud embrüotoksilisuse ilminguid. Rottidel täheldati pärast suukaudset või intravenooset manustamist organogeneesi ajal ja kogu tiinuse vältel embrüo-/lootetoksilisust (suurenenud implantatsioonijärgne katkemine, loote kaalu vähenemine ja hilinenud ossifikatsioon). Emastele rottidele tiinuse ja imetamise ajal asenapiini manustamise korral ilmnis järglaste seas suurem vastsündinute suremus. Lapsendamisuuringust järeldus, et asenapiinist tingitud peri- ja postnataalsed surmad tulenevad poegade kahjustustest, mitte emasloomade muutunud imetamiskäitumisest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin
Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahtitõmmatavad alumiinium/alumiinium blistrid pappkarpides, ühes pappkarbis 20, 60 või 100 keealust tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01/09/2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05/05/2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sycrest 10 mg keelealused tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga keelealune tablett sisaldab 10 mg asenapiini (maleaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Keelealune tablett

Ümmargused, valged kuni valkjad keelealused tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „10“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Sycrest on näidustatud I tüüpi bipolaarse häirega kaasnevate mõõdukate kuni raskete maniakaalsete episoodide raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Sycresti soovituslik algannus monoterapijana on 5 mg kaks korda ööpäevas. Üks annus tuleb võtta hommikul ja üks annus õhtul. Individuaalsest kliinilisest ravivastusest ja ravimi taluvusest lähtuvalt võib annust suurendada 10 mg-ni kaks korda ööpäevas. Vt lõik 5.1. Kombinatsioonravis on soovituslik algannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Sõltuvalt individuaalse patsiendi kliinilisest vastusest ja taluvusest võib annust suurendada 10 mg-ni kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Eakad

Sycresti tuleb eakatel kasutada ettevaatusega. Leidub piiratud andmeid tõhususe kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel. Teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Puudub asenapiini kasutamise kogemus raske neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniinikliirens on alla 15 ml/min.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Mõnedel mõõduka raskusega maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh B) ei saa välistada asenapiini plasmakontsentratsiooni suurenemise võimalust, mistõttu on vajalik ettevaatus. Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C) täheldati asenapiini kontsentratsiooni 7-kordset kasvu. Seega ei soovitata Sycresti kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.

Lapsed

I tüüpi bipolaarse häirega seostatud maniakaalsete või segatüüpi episoodidega lastel (vanuses 10...17 aastat) tehti farmakokineetiline uuring ja lühiajaline efektiivsuse ning ohutuse uuring. Pikaajalist ohutust selles rühmas uuriti 50-nädalases avatud kontrollrühmata jätku-uuringus. Antud

hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

Ärge võtke tabletti blistrist välja enne, kui olete manustamiseks valmis. Tabletti tuleb puudutada kuivade kätega. Tabletti ei tohi suruda läbi pakendi. Tabletipakendit ei tohi lõigata ega rebida. Värviline lipik tuleb ära tõmmata ja tablett õrnalt välja võtta. Tabletti ei tohi purustada.

Parima imendumise tagamiseks tuleb Sycresti keelealune tablett asetada keele alla ja lasta sellel täielikult lahustuda. Tablett lahustub süljese sekundi jooksul. Sycresti keelealuseid tablette ei tohi mäluda ega alla neelata. Manustamisele järgneva 10 minuti jooksul ei tohi süüa ega juua. Kombinatsioonis teiste ravimpreparaatidega tuleb Sycresti võtta viimasena.

Sycresti ravi ei soovitata patsientidele, kes ei ole võimelised järgima ravimi manustamisviisi, sest asenapiini biosaadavus allaneelamisel on väike (suukaudse tableti biosaadavus < 2%).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Dementsusega seotud psühhoosiga eakad patsiendid

Dementsusega seotud psühhoosiga eakatel patsientidel, keda ravitakse antipsühhootikumidega, on suurenenud surmarisk.

Sycresti ei ole heaks kiidetud dementsusega seotud psühhoosiga patsientide raviks ja seda ei soovitata kasutada selles konkreetses patsientide rühmas.

Maliigne neuroleptiline sündroom

On teateid juhtudest, kus antipsühhootikumide, teiste seas asenapiini kasutamisel tekib maliigne neuroleptiline sündroom (MNS), mida iseloomustab hüpertermia, lihaste jäikus, autonoomne ebastabiilsus, teadvuse häirimine ja seerumi kreatiini fosfokinaasi sisalduse suurenemine. Täiendavate kliiniliste nähtude seas võivad olla müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus.

Kui patsiendil tekivad MNS-ile viitavad nähud ja sümptomid, tuleb ravi Sycrestiga lõpetada.

Krambid

Kliinilistes uuringutes on mõnikord ravi ajal asenapiiniga teatatud krampjuhtudest. Seetõttu tuleb Sycresti kasutada ettevaatlikult neil patsientidel, kellel on anamneesis krampihäire või kellel on krampidega seonduv haigus.

Enesetapp

Suitsiidikatse võimalus on psühhootilistele haigustele ja bipolaarsele häirele iseloomulik ja suure riskiga patsientide ravimisega peab kaasnema tähelepanelik jälgimine.

Ortostaatiline hüpotensioon

Asenapiin võib põhjustada ortostaatilist hüpotensiooni ja minestust, eriti ravi alguses, mis peegeldab arvatavasti selle α 1-adrenergilist antagonismi. Eriti suur risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks on eakatel patsientidel (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes on ravi ajal Sycrestiga mõnikord teatatud minestamisjuhtudest. Sycresti tuleb kasutada ettevaatlikult eakatel patsientidel ning patsientidel, kellel on teadaolev kardiovaskulaarne haigus (nt südamepuudulikkus, müokardiinfarkt või isheemia, erutusjuhte häired), tserebrovaskulaarne haigus või seisundid, mis on eelsoodumuseks hüpotensiooni tekkeks (nt dehüdratsioon ja hüповoleemia).

Tardiivne düskineesia

Dopamiinireseptori suhtes antagonistlike omadustega ravimeid on seostatud tardiivse düskineesia tekkimisega, mida iseloomustavad eeskätt keele ja/või näo rütmilised tahtmatud liigutused. Kliinilistes uuringutes on mõnikord teatatud tardiivse düskineesia juhtudest asenapiiniga ravimise ajal. Ekstrapüramidaalsümptomite tekkimine on tardiivse düskineesia riskitegur. Kui Sycresti tarvitaval patsiendil ilmnevad tardiivse düskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Hüperprolaktineemia

Mõnedel Sycrestiga ravitud patsientidel on esinenud prolaktiinisalduse suurenemist. Kliinilistes uuringutes on teatatud üksikutest ebanormaalse prolaktiinisaldusega seotud kõrvalnähtudest.

QT-intervall

Kliiniliselt oluline QT-intervalli pikenemine ei ole ilmselt asenapiiniga seotud. Tuleb olla ettevaatlik Sycresti väljakirjutamisel teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega või perekonnaanamneesis oleva QT pikenemisega patsientidele ja samuti samaaegsel kasutamisel ravimitega, mis arvatavasti pikendavad QT-intervalli.

Hüperglükeemia ja suhkurtõbi

Ravi ajal asenapiiniga on mõnikord teatatud hüperglükeemia juhtudest või olemasoleva suhkurtõve süvenemisest. Atüüpiliste antipsühhootikumide kasutamise ja glükoosisalduse kõrvalekallete vahelise seose hindamise muudab keeruliseks võimalus, et skisofreenia või bipolaarse häirega patsientidel on üldiselt suurem oht diabeeti haigestuda ja diabeedi kasvav esinemus üldpopulatsioonis. Diabeediga patsientide ja diabeedi tekkimise riskiteguritega patsientide puhul on soovitatav kohane kliiniline jälgimine.

Düsfaagia

Antipsühhootilise raviga on seostatud söögitoru motoorikahäireid ja aspiratsiooni. Mõnikord on teatatud düsfaagia juhtudest Sycrestiga ravitud patsientidel.

Kehatemperatuuri regulatsioon

Antipsühhootilised ravimipreparaadid võivad arvatavasti häirida võimet langetada kehatüve temperatuuri. Kliiniliste uuringute põhjal on järeldatud, et kliiniliselt oluline kehatemperatuuri regulatsiooni häirumine ei ole tõenäoliselt seotud asenapiiniga. Ettevaatlik tuleb olla Sycresti väljakirjutamisel patsientidele, kellel võivad esineda seisundid, mis soodustavad organismi baastemperatuuri tõusu, nt suur füüsiline koormus, kokkupuude äärmusliku palavusega, samaaegne antikolinergiliste ravimite tarvitamine või dehüdratsioon.

Raske maksakahjustusega patsiendid

Raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C) kasvab asenapiini kontsentratsioon 7-kordseks. Seetõttu ei ole soovitatav Sycresti kasutamine sellistel patsientidel.

Parkinsoni tõbi ja dementsus Lewy kehadega

Arstid peavad kaaluma riskide ja kasulikkuse suhet, kui määravad Sycresti Parkinsoni tõve või Lewy kehadega dementsusega patsientidele, sest mõlemas rühmas võib esineda suurenenud maliigse neuroleptilise sündroomi risk ning suurenenud tundlikkus antipsühhootikumide suhtes. Selle suurenenud tundlikkuse ilmingute hulka võivad kuuluda lisaks ekstrapüramidaalsümptomitele segasus, vaimne nüristumine, posturaalne ebastabiilsus sagedaste kukkumistega.

Kukkumised

Asenapiin võib põhjustada selliseid kõrvaltoimeid nagu unisus, ortostaatiline hüpotensioon, pearinglus ja ekstrapüramidaalsümptomid, mis võivad põhjustada kukkumisi koos nende tagajärjel saadud luumurdude või teiste vigastustega. Kukkumise riskiga patsientide seisundit tuleb enne asenapiini määramist hinnata.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Arvestades asenapiini põhiliselt kesknärvisüsteemile avaldatavat toimet (vt lõik 4.8), tuleb olla ettevaatlik selle kasutamisel koos teiste tsentraalse toimega ravimitega. Patsientidel tuleb soovitada Sycresti võtmise ajal hoiduda alkoholi tarvitamisest.

Teiste ravimipreparaatide võimalik mõju Sycrestile

Asenapiin elimineeritakse peamiselt läbi otsese glükuroniseerimise UGT1A4 abil ja oksüdatiivse metabolismi tsütokroom P450 isoensüümide (eeskätt CYP1A2) abil. On uuritud mitmete selliste ensümaatiliste radade inhibeerijate ja indutseerijate, eriti fluvoksamiini (CYP1A2 inhibiitor), paroksetiini (CYP2D6 inhibiitor), imipramiini (CYP1A2/2C19/3A4 inhibiitor), tsimetidiini (CYP3A4/2D6/1A2 inhibiitor), karbamasepiini (CYP3A4/1A2 indutseerija) ja valproaadi (UGT inhibiitor) võimalikku mõju asenapiini farmakokineetikale. Välja arvatud fluvoksamiiniga, ei tekkinud koostoimes ühegi teise ravimiga kliiniliselt olulisi muutusi asenapiini farmakokineetikas.

25 mg fluvoksamiini manustamisel kaks korda ööpäevas koos asenapiini 5 mg üksikannusega kasvas asenapiini AUC 29%. Fluvoksamiini täieliku raviannuse manustamisel võib oodata asenapiini plasmakontsentratsiooni suuremat kasvu. Seetõttu tuleb asenapiini ja fluvoksamiini koosmanustamisel olla ettevaatlik.

Sycresti võimalik mõju teistele ravimipreparaatidele

Tingituna α 1-adrenergilisest antagonismist koos ohuga ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (vt lõik 4.4) võib Sycrest suurendada teatud hüpertensioonivastaste ravimite toimet.

Asenapiin võib toimida antagonistlikult levodopa ja dopamiini agonistide toimele. Kui sellist kombinatsiooni peetakse vajalikuks, tuleb määrata iga ravimi madalaim efektiivne annus.

In vitro uuringutest ilmneb, et asenapiin inhibeerib nõrgalt ensüümi CYP2D6. Kliinilised ravimite koostoime uuringud, kus hinnati CYP2D6 inhibeerimist asenapiini poolt, andsid järgmised tulemused:

- Pärast dekstrometorfaani ja asenapiini koosmanustamist tervetele katseisikutele mõõdeti dekstrorfaani/dekstrometorfaani (DX/DM) suhet kui CYP2D6 aktiivsuse markerit. Ravi 5 mg asenapiiniga kaks korda ööpäevas põhjustas DX/DM-i suhte väikese languse 0,43-ni, mis viitab CYP2D6 pärssimisele. Samas uuringus vähendas ravi 20 mg paroksetiiniga ööpäevas DX/DM-i suhet 0,032-ni.
- Eraldiseisvas uuringus ei mõjutanud 75 mg imipramiini üksikannuse koosmanustamine 5 mg asenapiini üksikannusega imipramiini metaboliidi desipramiini (CYP2D6 substraat) plasmakontsentratsiooni.
- 20 mg paroksetiini (CYP2D6 substraat ja inhibiitor) üksikannuse manustamine 15 tervele mehele, keda raviti 5 mg asenapiiniga kaks korda ööpäevas, põhjustas neil paroksetiini kontsentratsiooni peaaegu kahekordse suurenemise.

In vivo on asenapiin äärmisel juhul nõrk CYP2D6 inhibiitor. Siiski võib asenapiin võimendada paroksetiini inhibeerivat mõju oma metabolismile.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik Sycresti manustamisel koos ravimitega, mis on nii CYP2D6 substraadiks kui ka inhibiitoriks.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Sycresti kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole piisavalt andmeid. Asenapiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne. Loomkatsetes leiti toksiline mõju emasloomale ja embrüole (vt lõik 5.3).

Raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh Sycrest) kokku puutunud vastsündinutel on risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad sünnitusjärgselt erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitumise probleemide esinemisest vastsündinutel. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida.

Sycresti tohib raseduse ajal kasutada üksnes siis, kui naise kliiniline seisund nõuab ravi asenapiiniga ja ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimalikud ohud lootele.

Imetamine

Imetavatel rottidel eritus asenapiin rinnapiima. Ei ole teada, kas asenapiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Sycresti ravi ajal.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Asenapiin võib põhjustada unisust ja sedatsiooni. Seetõttu tuleb patsiente hoiatada, et nad ei juhiks autot ega käsitseks masinaid, kuni nad on põhjendatult kindlad, et ravi Sycrestiga ei mõju neile ebasoovitavalt.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedasemad kliinilistes uuringutes teatatud asenapiini kasutamise seotud kõrvaltoimed olid unisus ja ärevus. Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Teisi tõsiseid kõrvaltoimeid on üksikasjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Asenapiinraviga seostuvad kõrvaltoimed on ära toodud alljärgnevas tabelis. Tabel põhineb kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimetel.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide ja esinemissageduse kaupa; väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			allergilised reaktsioonid		
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu suurenemine, suurenenud söögiisu	hüperglükeemia		
Psühhiaatrilised häired	ärevus				

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Närvisüsteemi häired	somnolentsus	düstoonia, akatiisia, düskineesia, parkinsonism, sedatsioon, pearinglus, düsgeusia	sünkoop, krambid, ekstra-püramidaal-häire, düsartria, rahutute jalgade sündroom	maliigne neuroleptiline sündroom	
Silma kahjustused				akommodatsioonihäire	
Südame häired			siinus-bradükardia, Hisi kimbu sääre blokaad, elektrokardiogrammil QT pikenemine, siinus-tahhükardia		
Vaskulaarsed häired			ortostaatiline hüpotensioon, hüpotensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				kopsu-emboolia	
Seedetrakti häired		suu hüpesteesia, iiveldus, liigne süljeeritus	keele turse, düsfaagia, glossodüünia, suu paresteesia, suulimaskesta kahjustused (haavandid, villid ja põletik)		
Maksa ja sapiteede häired		alaniini aminotransferaasi aktiivsuse tõus			
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused					Kukkumised*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihaskiiretus		rabdomüolüüs	
Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid					ravimi ärajätusündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			seksuaalfunktsiooni häired, amenorröa	günekomastia, galaktorröa	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus			

* Vt allpool lõik „Kukkumised“

Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

Ekstrapüramidaalsümptomid

Kliinilistes uuringutes oli ekstrapüramidaalsümptomite esinemissagedus asenapiiniga ravitud patsientidel suurem kui platseebot saanutel (15,4% vs. 11,0%).

Lühiajalistes (6-nädalastes) skisofreenia uuringutes on asenapiiniga ravitud patsientidel ilmnenu akatiisia seos annusega. Parkinsonismiga on kasvav seos suuremate annuste korral.

Väikese farmakokineetilise uuringu põhjal tundusid lapsed olevat asenapiini annustamise alustamisel enam aldis düstoonia tekkeks, kui ei järgitud järk-järgulist annuse suurendamise skeemi (vt lõik 5.2). Düstoonia esinemissagedus laste kliinilistes uuringutes, kus kasutati järk-järgulist annuse suurendamist, oli sarnane täiskasvanute uuringutes täheldatule.

Kehakaalu suurenemine

Skisofreenia ja bipolaarse maania kombineeritud lühi- ja pikaajalistes uuringutes täiskasvanutel on asenapiini puhul keskmine kehakaalu muutus 0,8 kilogrammi. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks võrreldes esialgsega) osalejate suhtarv lühiajalistes skisofreenia uuringutes oli 5,3% asenapiini puhul võrreldes 2,3%-ga platseebo puhul. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks võrreldes esialgsega) osalejate suhtarv lühiajalistes paindlike annustega bipolaarse maania uuringutes oli 6,5% asenapiini puhul võrreldes 0,6%-ga platseebo puhul.

3-nädalases platseebokontrolliga randomiseeritud fikseeritud annusega efektiivsuse ja ohutuse uuringus I tüüpi bipolaarse häirega lastel vanuses 10...17 aastat oli keskmine kehakaalu muutus uuringu lõpuks võrreldes esialgsega platseebot või kaks korda ööpäevas 2,5 mg, 5 mg või 10 mg asenapiini võtnutel vastavalt 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg ja 1,44 kg. Kliiniliselt olulise kehakaalu suurenemisega ($\geq 7\%$ kehakaalu suurenemine 21. ravipäevaks võrreldes esialgsega) uuritavaid oli 14,1% 2,5 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel, 8,9% 5 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel ja 9,2% 10 mg asenapiini kaks korda ööpäevas võtnutel võrreldes 1,1%-ga platseebot võtnutel. Pikaajalises jätku-uuringus (50 nädalat) oli 34,8% isikutest kehakaalu suurenemine kliiniliselt oluline (st $\geq 7\%$ kehakaalu tõus uuringu lõpuks). Üldine keskmine (standardhälve) kehakaalu suurenemine uuringu lõpuks oli 3,5 (5,76) kg.

Ortostaatiline hüpotensioon

Ortostaatilise hüpotensiooni esinemissagedus eakatel patsientidel oli 4,1% võrrelduna 0,3%-ga II ja III faasi uuringute kombineeritud populatsioonis.

Kukkumised

Kukkumine on võimalik ühe või mitme kõrvaltoime tõttu järgnevatest: unisus, ortostaatiline hüpotensioon, pearinglus, ekstrapüramidaalsümptomid.

Maksaensüümid

Maksa transaminaaside,alaniini aminotransferaasi, aspartaadi aminotransferaasi lühiajalist asümptomaatilist tõusu on täheldatud sageli, eriti ravi varases staadiumis.

Muud leiud

Tserebrovaskulaarsetest sündmustest on teatatud asenapiiniga ravitud patsientidel, kuid puuduvad tõendid sagedamast esinemisest kui on oodatav 18...65-aastastel täiskasvanutel.

Asenapiinil on anesteetilised omadused. Suu hüpesteesia ja suu paresteesia võivad esineda kohe pärast manustamist ja tavaliselt kaovad need 1 tunni jooksul.

Alates turustamise alustamisest on olnud teateid asenapiiniga ravitud patsientidel esinenud tõsistest ülitundlikkuse reaktsioonidest, sh anafülaktilistest/anafülaktoidsetest reaktsioonidest, angioödeem, tursunud keel ja kõri (farüngeaalturse).

Lapsed

Asenapiin ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks (vt lõik 4.2).

Laste bipolaarse häire ja skisofreenia uuringutes ilmnenud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed sarnanesid täiskasvanute bipolaarse häire ja skisofreenia uuringutes täheldatule.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedamad kui platseeboga) I tüüpi bipolaarse häirega lastel olid unisus, sedatsioon, pearinglus, düsgeusia, suu hüpesteesia, suu paresteesia, iiveldus, söögiisu suurenemine, väsimus ja kehakaalu suurenemine (vt „*Kehakaalu suurenemine*“ eespool).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 5\%$ ja vähemalt kaks korda sagedamad kui platseeboga) skisofreeniaga lastel olid unisus, sedatsioon, akatiisia, pearinglus, ja suu hüpesteesia. Võrreldes platseeboga (3,1%) oli statistiliselt olulisel määral rohkem patsiente $\geq 7\%$ kehakaalu tõusuga (uuringu algusest lõpuni) 2,5 mg Sycresti kaks korda ööpäevas võtnute seas (9,5%) ja 5 mg Sycresti kaks korda ööpäevas võtnute seas (13,1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Asenapiiniprogrammi raames on teatatud üksikutest üleannustamise juhtudest. Annused on olnud hinnanguliselt 15 mg ja 400 mg vahel. Enamikul juhtudel ei olnud selge, kas asenapiini oli manustatud keelealuselt. Raviga seotud kõrvaltoimete hulgas olid erutus, segasus, akatiisia, orofatsiaalne düstoonia, sedatsioon ja asümptomaatilised EKG leiud (bradükardia, supraventrikulaarsed kompleksid, intraventrikulaarne erutusjuhte häire).

Sycresti üleannustamise ravi kohta puudub konkreetne teave. Sycrestil ei ole spetsiifilist antidooti. Tuleb arvestada võimalusega, et manustatud on mitut ravimit. Vajalik on kardiovaskulaarne jälgimine, et avastada võimalikku arütmia. Üleannustamise korral tuleb keskenduda sümptomaatilisele ja toetavale ravile, tagada tuleb hingamisteede piisav oksügenisatsioon ja ventilatsioon. Hüpotensiooni ja tsirkulatoorse kollapsi peab ravima kohaste vahenditega, nt manustada veeni vedelikku ja/või sümpatomimeetikume (epinefriini ja dopamiini ei tohi kasutada, sest beetastimulatsioon võib Sycresti esilekutsutud alfablokaadi korral hüpotensiooni raskendada). Tugevate ekstrapüramidaalhäirete korral tuleb manustada antikolinergilisi ravimpreparaate. Hoolikas meditsiiniline jälgimine peab jätkuma patsiendi paranemiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: psühholoptikumid, antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AH05

Toimemehhanism

Asenapiini toimemehhanism ei ole lõplikult teada. Siiski on retseptorite farmakoloogia alusel oletatud, et asenapiini tõhusust vahendab kombinatsioon D2 ja 5-HT_{2A} retseptorite antagonistlikust aktiivsusest. Mõju teistele retseptoritele, nagu 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 ja α ₂-adrenergilised retseptorid, võib samuti aidata kaasa asenapiini kliinilisele toimele.

Farmakodünaamilised toimed

Asenapiin seondub tugevalt serotoniini 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇, dopamiini D₂, D₃, D₄, D₁ ja α ₁- ning α ₂-adrenergiliste ja histamiini H₁ retseptoritega ning mõõdukalt H₂ retseptoritega. *In vitro* katsetes käitub asenapiin nende retseptorite suhtes antagonistina. Asenapiin ei seonu märkimisväärselt muskariini koliinergiliste retseptoritega.

Kliiniline efektiivsus

Kliiniline efektiivsus I tüüpi bipolaarse häire korral

Asenapiini efektiivsust DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*) kriteeriumitele vastava I tüüpi bipolaarse häire maniakaalsete või segatüüpi episoodide (koos psühhootiliste sümptomitega ja ilma) ravis hinnati kahes ühesuguse ülesehitusega 3-nädalases randomiseeritud topeltpimedas paindlike annustega platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga (olansapiin) kontrollitud monoterapia uuringus, milles osales vastavalt 488 ja 499 patsienti. Kõik patsiendid vastasid I tüüpi bipolaarse häire maniakaalse (DSM-IV 296.4x) või segatüüpi episoodi (DSM-IV 296.6x) diagnostilistele kriteeriumitele ja neil oli skriiningu ajal ja esialgselt YMRS-i (*Young Mania Rating Scale*) näitaja ≥ 20 . Kiire tsüklilisusega patsiendid jäeti nendest uuringutest välja. Asenapiin oli maniakaalsete sümptomite leevendamisel 3-nädalase uuringuperioodi vältel tõhusam kui platseebo. YMRS-i muutuse punkthinnangud esialgselt kuni uuringu lõpuni [95% usaldusintervall], kasutades LOCF-analüüsi (*Last Observation Carried Forward*), olid kahes uuringus järgmised: -11,5 [-13,0, -10,0] asenapiini puhul vs. -7,8 [-10,0, -5,6] platseebo puhul ning -10,8 [-12,3, -9,3] asenapiini puhul vs. -5,5 [-7,5, -3,5] platseebo puhul). Statistiliselt olulist erinevust asenapiini ja platseebo vahel täheldati juba alates 2. ravipäevast.

Kahe 3-nädalase keskse uuringu patsiente uuriti järgneva 9 nädala jooksul jätku-uuringus. Selles uuringus näidati episoodivastase ravitoime püsimummist peale 12-nädalast randomiseeritud ravi.

Esmane efektiivsuse hüpotees leidis kinnitust ühes topeltpimedas fikseeritud annustega paralleelsete rühmadega 3-nädalases platseebokontrolliga uuringus I tüüpi bipolaarse häirega isikutel, kellel esines äge maniakaalne või segatüüpi episood. Uuringus osales 367 patsienti, kellest 126 said platseebot, 122 asenapiini 5 mg kaks korda ööpäevas ja 119 asenapiini 10 mg kaks korda ööpäevas. Mõlemad asenapiini annused (5 mg kaks korda ööpäevas ja 10 mg kaks korda ööpäevas) olid platseebost tõhusamad ning nende puhul esines 21. ravipäeval YMRS-i üldnäitaja ravieelsega võrreldud muutuse statistiliselt oluline paranemine võrreldes platseeboga. Kõiki ravi saanud patsiente hõlmava LOCF-analüüsi põhjal oli YMRS-i üldnäitaja vähimruutude keskmise ravieelsest kuni 21. ravipäevani ilmnenud muutuse erinevus asenapiini 5 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo vahel -3,1 punkti (95% usaldusintervall (-5,7; -0,5); p-väärtus = 0,0183). YMRS-i üldnäitaja vähimruutude keskmise ravieelsest kuni 21. ravipäevani ilmnenud muutuse erinevus asenapiini 10 mg kaks korda ööpäevas ja platseebo vahel oli -3,0 punkti (95% usaldusintervall (-5,6; -0,4); p-väärtus = 0,0244). Statistiliselt olulist erinevust asenapiini ja platseebo vahel täheldati juba alates 2. ravipäevast. Selles lühiajalises fikseeritud annustega kontrolliga uuringus ei leidnud tõestust 10 mg kaks korda ööpäevas täiendav kasu võrreldes annusega 5 mg kaks korda ööpäevas.

12-nädalases platseebokontrolliga uuringus, kus osales 326 patsienti, kellel oli I tüüpi bipolaarse häire maniakaalne või segatüüpi episood (psühhootiliste sümptomitega või ilma) ja kellel pärast kahte

nädalat osaliselt puudus ravivastus monoterapiale liitiumi või valproaadiga terapeutilise seerumikontsentratsiooni juures, oli 3. nädala seisuga asenapiini lisamine täiendava ravina tõhusam kui liitiumi või valproaadi monoterapiad (YMRS-i muutuse punkthinnangud esialgsest kuni uuringu lõpuni [95% usaldusintervall] olid kasutades LOCF-analüüsi -10,3 [-11,9, -8,8] asenapiini puhul ja -7,9 [-9,4, -6,4] platseebo puhul) ja 12. nädalal (-12,7 [-14,5, -10,9] asenapiini puhul ja -9,3 [-11,8, -7,6] platseebo puhul) maniakaalsete sümptomite vähendamisel.

Lapsed

Asenapiin ei ole näidustatud alla 18-aastaste laste ja noorukite raviks (vt lõik 4.2).

Sycresti ohutust ja efektiivsust hinnati 403-1 I tüüpi bipolaarse häirega lapsel, kes osalesid ühes 3-nädalases platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus, kus 302 patsienti said Sycresti fikseeritud annuses vahemikus 2,5...10 mg kaks korda ööpäevas. Võrreldes platseeboga näitasid uuringu tulemused kõigi kolme Sycresti annuse statistiliselt olulist paremust parandades YMRS-i üldnäitajat mõõdetuna algväärtusest 21. ravipäevani. Pikaajalist efektiivsust ei olnud võimalik 50-nädalases kontrollrühmata avatud jätku-uuringus tõestada. Lastel läbiviidud uuringutes ilmnenud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed sarnanesid üldiselt täiskasvanutel läbiviidud uuringutes täheldatule. Siiski näisid ravi kõrvaltoimed kehakaalu tõusule ja plasma lipiidiprofiilile olevat suuremad, kui täiskasvanutel läbiviidud uuringutes täheldatud toimed.

Sycresti efektiivsust ei näidatud 8-nädalases platseebokontrolliga topeltpimedas randomiseeritud fikseeritud annuse uuringus 306-1 12...17-aastaselt skisofreeniaga noorukil annustega 2,5 mg ja 5 mg kaks korda ööpäevas.

Sycresti uuringud lastel tehti kasutades maitsestatud keelealuseid tablette. Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Sycrestiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta I tüüpi bipolaarse häirega lastel (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Keelealuse manustamise järgselt imendub asenapiin kiiresti ja selle maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 0,5...1,5 tunni pärast. 5 mg asenapiini absoluutne biosaadavus keelealusel manustamisel on 35%. Allaneelamisel on asenapiini absoluutne biosaadavus madal (< 2% suukaudse tableti vormis). Vee joomine mõned (2 või 5) minutit pärast asenapiini manustamist vähendab asenapiini biosaadavust (vastavalt 19% ja 10%). Seetõttu tuleb manustamisele järgneva 10 minuti jooksul vältida söömist ja joomist (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Asenapiini jaotumine on kiire ja jaotusruumala on suur (ligikaudu 20...25 l/kg), mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Asenapiin seondub suurel määral (95%) plasmavalkudega, sealhulgas albumiini ja α_1 happelise glükoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Asenapiin metaboliseerub ulatuslikult. Asenapiini peamised metaboolsed rajad on otsene glükuroniseerimine (UGT1A4 vahendusel) ning tsütokroom P450 (peamiselt CYP1A2, kuid ka 2D6 ja 3A4) vahendusel toimuv oksüdeerimine ja demetüülimine. Inimestel läbi viidud *in vivo* uuringus radioaktiivse märgistusega asenapiiniga oli levinuim ravimiga seotud ühend plasmast asenapiini N⁺-glükuroniid; teiste ühendite hulgas oli N-desmetüülaseenapiin, N-desmetüülaseenapiin N-karbamoüülglükuroniid ja väikestes kogustes asenapiini muutmata kujul. Sycresti aktiivsus tuleneb peamiselt lähteühendist.

Asenapiin on CYP2D6 nõrk inhibiitor. Asenapiin ei põhjusta CYP1A2 ja CYP3A4 aktiivsuse induktsiooni inimese hepatotsüütide kultuuris. Asenapiini koosmanustamist nende metaboolsete radade teadaolevate inhibiitorite, indutseerijate ja substraatidega on uuritud mitmes ravimite koostoime uuringus (vt lõik 4.5).

Eritumine

Asenapiin on suure kliirensiga ühend, intravenoosse manustamise järel on kliirens 52 l/h. Massi tasakaalu uuringus eritus suurem osa radioaktiivsest annusest uriini (ligikaudu 50%) ja väljaheitega (ligikaudu 40%) ning ainult väike osa (5...16%) eritus muutumatul kujul väljaheitega. Pärast esialgset kiirema jaotumise faasi on asenapiini terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 24 h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuse suurendamine 5 mg-st 10 mg-ni kaks korda ööpäevas (kahekordne suurendamine) tingib väiksema kui lineaarse (1,7 korda) maksimaalse kontsentratsiooni ja eksponeerituse ulatuse suurenemise. C_{max} ja AUC annusega vähem kui võrdelise suurenemise võib omistada suu limaskesta imendumisvõime piirangule keelealuse manustamise järel.

Kaks korda ööpäevas annustamisel saavutatakse püsikontsentratsioon 3 päeva jooksul. Üldiselt on püsikontsentratsiooniga asenapiini farmakokineetika sarnane üksikannuse farmakokineetikaga.

Farmakokineetika erinevatel patsientide rühmadel

Maksakahjustus

Kerge (Child-Pugh A) ja mõõduka (Child-Pugh B) maksakahjustusega patsientidel oli asenapiini farmakokineetika sarnane normaalse maksatalitlusega patsientide farmakokineetikaga. Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel täheldati asenapiini kontsentratsiooni 7-kordset tõusu (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Asenapiini farmakokineetika pärast 5 mg üksikannuse manustamist oli erineva raskusega neerukahjustusega patsientidel sarnane normaalse neerutalitlusega patsientide farmakokineetikaga. Puuduvad kogemused asenapiiniga raske neerupuudulikkusega patsientide puhul, kelle kreatiniini kliirens on alla 15 ml/min.

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses 65...85 aastat) on asenapiini kontsentratsioon ligikaudu 30% suurem kui noorematel täiskasvanutel.

Lapsed (lapsed ja noorukid)

Farmakokineetilises uuringus kasutades maitsestatamata keelealuseid tablette 5 mg asenapiini annustamisel kaks korda ööpäevas on farmakokineetika noorukitel (vanuses 12...17 aastat, kaasa arvatud) sarnane täiskasvanutel täheldatava farmakokineetikaga. Kaks korda ööpäevas 10 mg annustamisega ei kaasnenud noorukitel suuremaid kontsentratsioone kui kaks korda ööpäevas 5 mg annustamisega.

Teises farmakokineetika uuringus kasutades maitsestatud keelealuseid tablette, põhjustas annus 10 mg kaks korda ööpäevas lastel (vanuses 10...17 aastat, kaasa arvatud) ligikaudu annusega proportsionaalse asenapiini ekspositsiooni suurenemise võrreldes annusega 5 mg kaks korda ööpäevas.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei ilmnunud asenapiini farmakokineetikas sooga seotud erinevusi.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei leitud asenapiini farmakokineetikas rasside vahel kliiniliselt olulisi erinevusi.

Suitsetamine

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et suitsetamine (mis indutseerib CYP1A2) ei mõjuta asenapiini kliirensit. Vastavas uuringus ei mõjutanud 5 mg keelealuse üksikannuse puhul manustamisega samaaegne suitsetamine asenapiini farmakokineetikat.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Konventsionaalsete ohutusfarmakoloogia uuringute põhjal ei näidanud mittekliinilised andmed erilist ohtu inimesele. Korduvannuse toksilisuse uuringud rottide ja koertega näitasid peamiselt annust piiravaid farmakoloogilisi mõjusid, näiteks sedatsiooni. Täheledata ka prolaktiini vahendatavaid mõjusid piimanäärmetele ja innatsükli häirumist. Koertel esines suurte suukaudsete annuste juures hepatotoksilisus, mida ei täheldatud pikaajalise intravenoosse manustamise korral. Asenapiinil on teatud afiinsus melaniini sisaldavate kudede suhtes. Siiski ei ilmnenud *in vitro* testides mingit fototoksilisust. Lisaks ei ilmnenud okulaarse toksilisuse märke pikaajaliselt asenapiini saanud koerte silmade histopatoloogilisel uurimisel, mis näitab fototoksilise ohu puudumist. Testid ei näidanud asenapiini genotoksilisust. Rottidel ja hiirtel läbi viidud subkutaanse kartsinogeensuse uuringutes ei täheldatud tuumorite esinemissageduse suurenemist. Mittekliinilistes uuringutes ilmsid mõjud ainult annuste juures, mida peetakse maksimaalselt inimestel kasutatavatest annustest piisavalt palju suuremaks, seega on need kliinilise kasutamise seisukohalt ebaolulised.

Asenapiin ei mõjutanud rottide viljakust ega polnud teratogeenne rottidele ja küülikutele. Rottide ja küülikutega tehtud reproduktsioonitoksilisuse uuringutes on leitud embrüotoksilisust. Asenapiin põhjustas kergest toksilisust emasloomal ja kergest luustiku arenemise hilinemist lootel. Asenapiini suurte annuste (15 mg/kg kaks korda ööpäevas) suukaudne manustamine tiinetele küülikutele organogeneesi faasis mõjus halvasti kehakaalule. Sellise annuse korral loote kehakaal vähenes. Asenapiini intravenoosel manustamisel tiinetele küülikutele ei täheldatud embrüotoksilisuse ilminguid. Rottidel täheldati pärast suukaudset või intravenooset manustamist organogeneesi ajal ja kogu tiinuse vältel embrüo-/lootetoksilisust (suurenenud implantatsioonijärgne katkemine, loote kaalu vähenemine ja hilinenud ossifikatsioon). Emastele rottidele tiinuse ja imetamise ajal asenapiini manustamise korral ilmsid järglaste seas suurem vastsündinute suremus. Lapsendamisuuringust järeldus, et asenapiinist tingitud peri- ja postnataalsed surmad tulenevad poegade kahjustustest, mitte emasloomade muutunud imetamiskäitumisest.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Želatiin
Mannitool (E421)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahtitõmmatavad alumiinium/alumiinium blistrid pappkarpides, ühes pappkarbis 20, 60 või 100 keealust tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01/09/2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05/05/2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (5 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sycrest 5 mg keelealused tabletid
asenapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga keelealune tablett sisaldab 5 mg asenapiini (maleaadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

20 keelealust tabletti
60 keelealust tabletti
100 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune
Kooritav blisterpakend. Mitte purustada, närida või alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.
10 minuti jooksul pärast tableti võtmist ärge sööge ega jooge.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sycrest 5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER (5 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sycrest 5 mg keelealused tabletid
asenapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

N.V. Organon

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (10 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sycrest 10 mg keelealused tabletid
asenapiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga keelealune tablett sisaldab 10 mg asenapiini (maleaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

20 keelealust tabletti
60 keelealust tabletti
100 keelealust tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Keelealune
Kooritav blisterpakend. Mitte purustada, närida või alla neelata.
Hoidke tabletti keele all kuni selle täieliku lahustumiseni.
10 minuti jooksul pärast tableti võtmist ärge sööge ega jooge.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Sycrest 10 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER (10 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sycrest 10 mg keelealused tabletid
asenapiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

N.V. Organon

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Sycrest 5 mg keelealused tabletid Sycrest 10 mg keelealused tabletid asenapiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sycrest ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sycresti võtmist
3. Kuidas Sycresti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sycresti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sycrest ja milleks seda kasutatakse

Sycrest sisaldab toimeainet asenapiin. See ravim kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antipsühhootikumideks. Sycresti kasutatakse täiskasvanutel I tüüpi bipolaarse häirega kaasnevate mõõdukate kuni raskete maniakaalsete episoodide raviks. Antipsühhootilised ravimid mõjutavad närvirakkude vahelist suhtlust võimaldavaid keemilisi aineid (neurotransmittereid). Aju mõjutavad haigused, näiteks I tüüpi bipolaarne häire, võivad olla tingitud ajus leiduvate teatud keemiliste ainete, näiteks dopamiini ja serotoniini tasakaalu häirumisest ning see tasakaalustamatus võib olla mõne teil esineva sümptomi põhjuseks. Selle ravimi tööpõhimõte ei ole täielikult teada, aga arvatakse, et see tasakaalustab nimetatud keemilisi aineid.

I tüüpi bipolaarse häirega kaasnevate maniakaalsete episoodide sümptomiteks on lennukad mõtted, ülemäärane energia, tavalisest palju väiksem unevajadus, kiire ideederikas kõne ning mõnikord ka suurenenud ärritatavus.

2. Mida on vaja teada enne Sycresti võtmist

Sycresti ei tohi võtta

Kui olete asenapiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Sycresti võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Sycresti ei ole uuritud eakatel dementsusega patsientidel. Siiski esineb eakatel dementsusega patsientidel, keda ravitakse sarnast tüüpi ravimitega, suurenenud risk saada rabandus või surra. Sycrest ei ole heaks kiidetud eakate dementsusega patsientide raviks ja seda ei soovitata kasutada selles konkreetses patsientide rühmas.

Sycrest võib põhjustada madalat vererõhku. Ravi varases järgus võivad mõned inimesed minestada, eriti lamavast või istuvast asendist püstitõusmisel. Harilikult möödub see iseenesest, vastasel korral rääkige sellest oma arstile. Vajalik võib olla teie annuse kohandamine.

Asenapiin võib põhjustada unisust, järsku vererõhu langust püsti tõusmisel, pearinglust ja tasakaalu- ning liikumisvõime muutusi, mis võivad põhjustada kukkumisi koos nende tagajärjel saadud luumurdude või muude vigastustega. Kukkumise riskiga patsientide seisundit tuleb enne asenapiini määramist hinnata.

Rääkige oma arstile kohe, kui teil tekivad

- tahtmatud rütmilised keele, suu ja näo liigutused. Vajalik võib olla ravi katkestamine Sycrestiga;
- palavik, tugev lihasjäikus, higistamine või teadvuse astme langus („maliigseks neuroleptiliseks sündroomiks“ nimetatav häire). Vajalik võib olla kohene meditsiiniline ravi.

Pidage enne Sycresti võtmist nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on kunagi diagnoositud haigusseisund, mille sümptomite hulgas on kõrge palavik ja lihasjäikus (tuntud ka kui maliigne neuroleptiline sündroom);
- kui teil on kunagi esinenud keele või näo ebanormaalseid liigutusi (tardiivne düskineesia). Võtke arvesse, et mõlemad nimetatud haigusseisundid võivad olla sellist tüüpi ravimite põhjustatud;
- kui teil on südamehaigus või te saate südamehaiguse ravi, mis soodustab vererõhu langust;
- kui te olete diabeetik või teil esineb eelsoodumus suhkurtõve tekkeks;
- kui teil on Parkinsoni tõbi või dementsus;
- kui teil on epilepsia (krambihood);
- kui teil on raskusi neelamisel (düsfagia);
- kui teil on raske maksakahjustus. Sellisel juhul ei tohi te Sycresti kasutada;
- kui teil on raskusi kehatüve temperatuuri kontrollimisega;
- kui teil on enesetapumõtted;
- kui teil on ebanormaalselt suur prolaktiinisaldus veres (hüperprolaktineemia).

Kui teil esineb mõni nimetatud haigusseisunditest, rääkige sellest kindlasti oma arstile, sest ta võib pidada vajalikuks ravimi annuse muutmist või teie jälgimist mingi aja vältel. Samuti võtke arstiga kohe ühendust, kui mõni nimetatud haigusseisunditest tekib või ägeneb Sycresti kasutamise ajal.

Lapsed ja noorukid

Sycresti ei soovitata kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

Muud ravimid ja Sycrest

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad vähendada või suurendada Sycresti toimet.

Kui te võtate teisi ravimeid, tuleb Sycresti võtta viimasena.

Rääkige oma arstile, kui te kasutate antidepressante (eriti fluvoksamiini, paroksetiini või fluoksetiini), sest võib olla vajalik muuta Sycresti või antidepressandi annust.

Rääkige oma arstile, kui kasutate Parkinsoni tõve ravimeid (nagu levodopa), sest see ravim võib vähendada nende tõhusust.

Et Sycrest toimib peamiselt ajus, siis tingituna ajutegevusele suunatud mõjude liitumisest võib teistel ajus toimivatel ravimitel (või alkoholil) olla segav mõju.

Et Sycrest võib langetada vererõhku, tuleb olla ettevaatlik Sycresti võtmisel koos teiste vererõhku alandavate ravimitega.

Sycrest koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ärge sööge ega jooge 10 minuti jooksul pärast selle ravimi võtmist. Selle ravimi kasutamise ajal tuleb alkoholi tarvitamisest hoiduda.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke Sycresti raseduse ajal, kui arst ei ole seda teile soovitanud. Kui te selle ravimi kasutamise ajal rasestute või kavandate rasestumist, küsige oma arstilt nii ruttu kui võimalik, kas te võite Sycresti kasutamist jätkata.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud Sycresti, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb võtta ühendust arstiga.

Sycresti kasutamise ajal ei tohi last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Sycrest võib põhjustada unisust või uimasust. Seetõttu veenduge enne auto juhtimist või masinate käsitlemist, et teie keskendumisvõime ja erksus on mõjutamata.

3. Kuidas Sycresti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

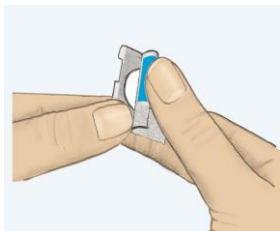
Soovitav annus on 5 mg või 10 mg keelealune tablett kaks korda ööpäevas. Üks annus tuleb võtta hommikul ja üks annus õhtul.

Kasutamisyjuhend

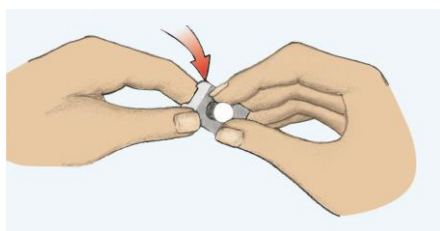
Sycrest asetatakse keele alla.

Sycresti ei soovitata kasutada, kui te ei ole võimeline tabletti võtma nii, nagu allpool kirjeldatud. Kui te ei ole võimeline seda ravimit võtma nii, nagu allpool kirjeldatud, siis ei pruugi ravi teie puhul tõhusalt mõjuda.

- Ärge võtke keelealust tabletti blistrist välja enne, kui olete manustamiseks valmis.
- Tabletti tuleb puudutada kuivade kätega.
- Ärge suruge tabletti läbi blistri. Blistrit ei tohi lõigata ega rebida.
- Tõmmake värviline lipik ära (joonis 1).
- Eemaldage õrnalt tablett (joonis 2). Ärge purustage tabletti.
- Parima imendumise tagamiseks asetage tablett keele alla ja oodake, kuni see on täielikult lahustunud (joonis 3). Tablett lahustub süljese sekundi jooksul.
- Ärge neelake ega mäluge tabletti.
- Ärge sööge ega jooge 10 minuti jooksul pärast tableti võtmist.



Joonis 1



Joonis 2



Joonis 3

Kui te võtate Sycresti rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud liiga palju Sycresti, võtke otsekohe ühendust arstiga. Võtke ravimikarp kaasa. Üleannustamise korral võite tunda unisust või väsimust või võivad teil tekkida ebanormaalsed

kehaliigutused, probleemid püstiseismisega ja kõndimisega, võite tunda pearinglust madala vererõhu tõttu ning tunda erutust või segasust.

Kui te unustate Sycresti võtta

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui te unustasite ühe annuse võtmata, siis võtke järgmine annus harilikul ajal. Kui te unustate kaks või enam annust võtmata, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te lõpetate Sycresti võtmise

Kui te lõpetate Sycresti võtmise, siis ravimi toime kaob. Te ei tohi selle ravimi võtmist lõpetada, kui arst ei ole selleks korraldust andnud, sest teie sümptomid võivad uuesti ilmneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Selle ravimi kasutamisel on teatatud tõsisest kõrvaltoimetest. Pöörduge otsekohe arsti poole, kui teil tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- allergilised reaktsioonid (tavaliselt esinevad toimete kombinatsioonina, nagu raskused hingamisel või neelamisel, tursunud nägu, huuled, keel või kõri, nahalööve, sügelemine ja kiirenenud pulsisagedus);
- järsku tekkiv kehatemperatuuri tõus koos higistamise, kiire südametegevuse, raske lihasjäikuse, segasuse ja vererõhu kõikumisega, mis võib lõppeda koomaga;
- krampid, epileptilised hood;
- minestus;
- kukkumised, mis on tingitud ühest või mitmest järgmisest kõrvaltoimest: unisus, järsk vererõhu langus püsti tõusmisel, pearinglus ja tasakaalu- ning liikumisvõime muutused.

Teavitage oma arsti otsekohe sellest, kui teil esinevad:

- kõrgenenud veresuhkru tasemete nähud, nagu ülemäärane janu, nälg või urineerimine, nõrkus või diabeedi süvenemise teke;
- keele väänlevad liigutused või muud keele, suu, põskede või lõua kontrollimatud liigutused, mis võivad edasi liikuda kätele ja jalgadele.

Teised selle ravimi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed on:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- ärevus,
- unisus.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kaalutõus;
- suurenenud söögiisu;
- aeglased või püsivad lihaste kokkutõmbed;
- rahutus;
- tahtmatud lihaste kokkutõmbed;
- aeglased liigutused, värin;
- sedatsioon;
- pearinglus;
- iiveldus;
- maitsemuutused;
- keele või suu tuimus;
- suurenenud süljeeritus (ilavool);
- lihasjäikus;

- väsimus;
- maksas sünteetavate valkude taseme tõus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- ebanormaalsed lihaste liigutused: sümptomite kogum, mida nimetatakse ekstrapüramidaalsümptomiteks, mille hulka võivad kuuluda üks või enam järgnevaist: ebanormaalsed lihaste, keele või lõua liigutused, aeglased või püsivad lihaste kokkutõmbed, lihaskrambid, treemor (värisemine), ebanormaalsed silmade liigutused, tahtmatud lihaskokkutõmbed, aeglased liigutused või rahutus;
- ebameeldivad aistingud jalgades (nimetatakse ka rahutute jalgade sündroomiks);
- kõneprobleemid;
- ebanormaalselt aeglane või kiire südametöö;
- südame keskmine blokaad;
- normist kõrvalekalduv elektrokardiogramm (QT-intervalli pikenemine);
- madal vererõhk püsti tõustes;
- madal vererõhk;
- torkimistunne keeles või suus;
- turses või valulik keel;
- neelamisraskused;
- haavandid, valulikkus, punetus, paistetus ja villid suus;
- seksuaalfunktsiooni häired;
- regulaarse menstruatsiooni puudumine.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- muutused valgevererakkude arvus;
- silmade fokuseerimisraskused;
- verehüübed kopsude veresoontes, mis põhjustavad rinnavalgu ja hingamisraskusi;
- lihashaigus, mis esineb seletamatute valudena;
- rinnanäärmete suurenemine meestel;
- piima või vedeliku eritumine rinnast.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Sycresti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Valguse ja niiskuse eest kaitsmiseks säilitage seda ravimit originaalpakendis.

See ravim ei vaja säilitamiseks erilisi temperatuuritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Sycrest sisaldab

- Toimeaine on asenapiin.

- Iga Sycresti 5 mg keelealune tablett sisaldab 5 mg asenapiini.
- Iga Sycresti 10 mg keelealune tablett sisaldab 10 mg asenapiini.
- Täpne kogus on märgitud Sycresti tablettide pakendile.
- Teised koostisosad on želatiin ja mannitool (E421).

Kuidas Sycrest välja näeb ja pakendi sisu

5 mg keelealused tabletid on ümmargused, valkjad kuni valged, ühel küljel on pimetrükk “5”.

10 mg keelealused tabletid on ümmargused, valkjad kuni valged, ühel küljel on pimetrükk “10”.

Keelealused tabletid on lahtitõmmatavates blistrites, millest igaüks sisaldab 10 tabletti. Karbis võib olla 20, 60 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.