

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sycrest 5 mg resoribletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 5 mg asenapiinia (maleaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen resoribletti, jonka toiselle puolelle on painettu merkintä ”5”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sycrest on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikean tai vaikean maniavaiheen hoitoon aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Sycrest-monoterapian suositeltu aloitusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi annos otetaan aamuisin ja toinen annos otetaan iltaisin. Annos voidaan suurentaa tasolle 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Ks. kohta 5.1.

Yhdistelmähoidossa aloitusannokseksi suositellaan 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa tasolle 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Sycrest-hoitoa on annettava varoen iäkkäille potilaille. 65-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tehoon liittyviä tietoja. Käytettävissä olevat farmakokineettiset tiedot on esitetty kohdassa 5.2.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Asenapiinin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti, ei ole kokemusta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla potilailla plasman mahdollista asenapiinipitoisuuden nousua ei voida poissulkea, joten varovaisuutta on noudatettava. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavien tutkimuspotilaiden asenapiinialtistuksen havaittiin suurentuneen 7-kertaiseksi. Sycrest-hoitoa ei siksi suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

Farmakokineettinen tutkimus ja lyhytaikaista tehoa ja turvallisuutta selvittelevä tutkimus tehtiin lapsipotilaille (10–17-vuotiaille), joilla esiintyi tyypin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä maniavaiheita tai sekamuotoisia mielialahäiriöjaksoja. Sycrestin pitkäaikaista turvallisuutta tässä potilasryhmässä tutkittiin 50 viikkoa kestäneessä avoimessa, kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Resoribletti otetaan pois repäisyliuskasta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Käsien on oltava kuivat resoriblettia käsiteltäessä. Resoriblettia ei saa painaa ulos tablettipakkauksesta. Tablettipakkausta ei saa leikata eikä repiä. Pakkauksen värillinen liuska vedetään irti ja resoribletti otetaan varovasti pakkauksesta. Sitä ei saa murskata.

Jotta varmistetaan Sycrest-resoribletin optimaalinen imeytyminen, tabletti asetetaan kielen alle ja annetaan liueta täysin. Tabletti liukenee sylkeen muutamassa sekunnissa. Sycrest-resoriblettia ei saa pureskella eikä niellä. Syömistä ja juomista on vältettävä 10 minuutin ajan resoribletin ottamisen jälkeen.

Käytettäessä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, Sycrest on otettava viimeisenä.

Sycrest-valmisteen käyttö ei ole suotavaa potilaille, jotka eivät kykene noudattamaan tätä antotapaa, koska nieltäessä asenapiinin biologinen hyötyosuus on matala (< 2 % nieltävällä tabletilla).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Läkkäät potilaat, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi

Läkkäiden potilaiden dementiaan liittyvän psykoosin hoitaminen antipsykoottisilla lääkeaineilla suurentaa kuolemanriskiä.

Sycrest-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon, eikä sen käyttöä suositella tälle potilasryhmälle.

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Antipsykoottien, myös asenapiinin, käytön yhteydessä on raportoitu pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, jolle tyypillistä ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja seerumin kreatiinfosfokinaasipitoisuuden suureneminen. Kliinisinä merkkeinä voi ilmetä lisäksi myoglobinuriaa (rabdomyolyyysiä) ja äkillistä munuaisten vajaatoimintaa.

Jos potilaalle ilmaantuu pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä tai oireita, Sycrest-hoito on keskeytettävä.

#### Kouristuskohtaukset

Kliinisissä lääketutkimuksissa on asenapiinihoidon yhteydessä raportoitu toisinaan kouristuskohtauksia. Sycrest-hoitoa on siksi annettava varoen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai hänellä on sairaus, johon liittyy kouristuskohtauksia.

#### Itsemurha

Psykoosisairauksiin ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy tyypillisesti itsemurhayritysten mahdollisuus, joten itsemurhalle riskialtista potilasta on hoidon aikana seurattava tarkoin.

### Ortostaattinen hypotensio

Asenapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Tämä kuvastaa todennäköisesti asenapiinin alfa1-adrenergisia reseptoreita salpaavia ominaisuuksia. Erityisesti iäkkäillä potilailla on ortostaattisen hypotension riski (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa on Sycrest-hoidon yhteydessä raportoitu toisinaan pyörtymisiä. Sycrest-valmistetta on annettava varoen iäkkäille potilaille ja potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai -iskemia, johtumishäiriöt), aivoverisuonisairautta tai jos potilaalla on hypotensiolle altistava tila (esim. elimistön kuivumistila ja hypovolemia).

### Tardiivi dyskinesia

Lääkkeet, joilla on dopamiinireseptoreita salpaavia ominaisuuksia, ovat olleet yhteydessä tardiivin dyskinesian kehittymiseen. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Kliinisissä lääketutkimuksissa tardiivia dyskinesiaa on raportoitu toisinaan asenapiinihoidon yhteydessä. Ekstrapyramidaalioireiden puhkeaminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian merkkejä tai oireita Sycrest-hoidon aikana, hoidon keskeyttämistä on harkittava.

### Hyperprolaktinemia

Osalla potilaista on havaittu Sycrest-hoidon yhteydessä prolaktiinipitoisuuden suurenemista. Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitiin vähän poikkeaviin prolaktiinipitoisuuksiin liittyneitä haittavaikutuksia.

### QT-aika

Asenapiiniin ei näytä liittyvän kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pitenemistä. Sycrest-hoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään aiemmin esiintyneen QT-ajan pitenemistä sekä käytettäessä sitä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

### Hyperglykemia ja diabetes

Asenapiinihoidon aikana on toisinaan raportoitu hyperglykemiaa tai olemassa olevan diabeteksen pahenemista. Atyyppisten antipsykoottien käytön ja glukoosipitoisuuksien poikkeavuuksien välisen yhteyden arviointi on vaikeaa, koska skitsofreniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla saattaa olla suurentunut diabeteksen riski ja koska diabeteksen ilmaantuvuus suurenee yleisväestössä. Jos potilaalla on diabetes tai diabeteksen puhkeamiselle altistavia riskitekijöitä, asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan.

### Dysfagia

Antipsykoottiseen hoitoon on liittynyt ruokatorven dysmotiliteettia ja aspiraatiota. Sycrest-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu toisinaan dysfagiaa.

### Ruumiinlämmön säätely

Antipsykoottisten lääkevalmisteiden käyttö saattaa häiritä elimistön kykyä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Kliinisten lääketutkimusten perusteella on päätelty, ettei asenapiiniin todennäköisesti liity kliinisesti merkityksellisiä ruumiinlämmön säätelyhäiriöitä. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrättäessä Sycrest-hoitoa potilaille, jotka altistuvat olosuhteille, jotka voivat johtaa kehon ydinlämpötilan nousuun. Tällaisia ovat esimerkiksi raskas harjoittelu, altistuminen äärimmäiselle kuumuudelle, samanaikainen antikolinerginen lääkitys tai alttius elimistön kuivumiselle.

### Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavien potilaiden asenapiinialtistus on suurentunut 7-kertaiseksi. Sycrest-hoitoa ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin pitää punnita riskit ja hyödyt määrätessään Sycrest-valmistetta potilaille, joilla on Parkinsonin tauti tai Lewyn kappale -dementia, koska näillä molemmilla potilasryhmillä voi olla

lisääntynyt riski pahanlaatuiselle neuroleptioireyhtymälle sekä myös lisääntynyt herkkyys antipsykooteille. Lisääntyneen herkkyyden ilmenemismuotoja voivat ekstrapyramidaalioireiden lisäksi olla sekavuus, turtuneisuus, tasapainovaikeudet ja usein esiintyvät kaatumiset.

#### Kaatumiset

Asenapiini saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, ortostaattista hypotensiota, heitehuimausta ja ekstrapyramidaalioireita, jotka voivat johtaa kaatumiseen ja edelleen murtumiin tai muihin vammoihin. Potilaat, joilla on kaatumisriski, on arvioitava ennen asenapiinin määräämistä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun huomioidaan asenapiinin ensisijaiset vaikutukset keskushermostoon (ks. kohta 4.8), sen käytössä yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen. Potilasta on kehoitettava välttämään alkoholin käyttöä Sycrest-hoidon aikana.

#### Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Sycrest-valmisteeseen

Asenapiini poistuu elimistöstä lähinnä UGT1A4:n suoran glukuronidaation ja sytokromi P450-isoentsyymien (pääasiassa CYP1A2:n) oksidatiivisen metabolian välityksellä. Useiden näiden entsyymireittien estäjien ja indusojien, etenkin fluvoksamiinin (CYP1A2:n estäjä), paroksetiinin (CYP2D6:n estäjä), imipramiinin (CYP1A2/2C19/3A4:n estäjä), simetidiinin (CYP3A4/2D6/1A2:n estäjä), karbamatsepiinin (CYP3A4/1A2:n indusojia) ja valproaatin (UGT:n estäjä), mahdollisia vaikutuksia asenapiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin. Fluvoksamiinia lukuun ottamatta, yhdestäkään yhteisvaikutuksia aiheuttavasta lääkevalmisteesta ei aiheutunut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia asenapiinin farmakokinetiikkaan.

Asenapiinin 5 mg kerta-annoksen ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 25 mg fluvoksamiiniannoksen antaminen yhdistelmänä johti asenapiinin AUC-arvon suurenemiseen 29 %. Fluvoksamiinin kokonaisen hoitoannoksen odotettaisiin suurentavan asenapiinipitoisuutta plasmassa vielä tätä enemmän. Siksi asenapiinin ja fluvoksamiinin samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

#### Sycrest-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sycrest saattaa tehostaa tiettyjen verenpainetta laskevien lääkeaineiden vaikutusta, koska sen alfa1-adrenergisia reseptoreita salpaavat ominaisuudet saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Asenapiini voi estää levodopan ja dopamiiniagonistien vaikutuksen. Mikäli tämä yhdistelmä on välttämätön, tulee kaikista määrittä pienimmät tehokkaat annokset.

*In vitro* tutkimukset viittaavat siihen, että asenapiini on CYP2D6:n heikko estäjä. Kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa havaittiin asenapiinin CYP2D6:tta estävällä vaikutuksella seuraavat tulokset:

- Kun terveille koehenkilöille oli annettu samanaikaisesti dekstrometorfaania ja asenapiinia, CYP2D6:n aktiivisuuden osoittajana käytetty dekstrorfaanin/dekstrometorfaanin (DX/DM) suhde mitattiin. Asenapiinihoito 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa johti DX/DM-suhteen fraktionaaliseen pienenemiseen arvoon 0,43, mikä viittaa CYP2D6:n estymiseen. Samassa tutkimuksessa paroksetiinihoito 20 mg vuorokaudessa pienensi DX/DM-suhteen arvoon 0,032.
- Toisessa tutkimuksessa 75 mg imipramiiniannoksen ja 5 mg asenapiiniannoksen samanaikainen antaminen ei vaikuttanut metaboliitin, desipramiinin (CYP2D6:n substraatti), pitoisuuteen plasmassa.
- Paroksetiiniannoksen 20 mg (CYP2D6:n substraatti ja estäjä) samanaikainen antaminen kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 5 mg asenapiiniannoksen kanssa 15 terveelle miespuoliselle koehenkilölle suurensi paroksetiiniaktiivisuuden lähes kaksinkertaiseksi.

Asenapiini vaikuttaa olevan *in vivo* enintään heikko CYP2D6:n estäjä. Asenapiini saattaa kuitenkin tehostaa paroksetiinin omaan metaboliaansa kohdistuvaa estovaikutusta.

Sycrest-valmisteen samanaikaisessa käytössä on siksi oltava varovainen, jos toinen samanaikaisesti käytetty lääkeaine on CYP2D6:n sekä substraatti että estäjä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Sycrestin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa asenapiini ei ollut teratogeeninen. Eläinkokeissa havaittiin emoon ja alkioon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Psykoosilääkkeille (myös Sycrestille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Sycrest-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa asenapiinilla ja silloinkin vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

##### Imetys

Asenapiini erittyi rottien maitoon laktaation aikana. Ei tiedetä, erittykö asenapiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava Sycrest-hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asenapiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota. Potilaita on siksi kehotettava varovaisuuteen ajattaessa ja koneita käytettäessä, kunnes he ovat suhteellisen varmoja siitä, ettei Sycrest-hoidosta aiheudu haittavaikutuksia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät asenapiinin käyttöön kliinisissä tutkimuksissa, olivat uneliaisuus ja ahdistuneisuus. Vakavia yliherkkyysoireita on raportoitu. Muista vakavista haittavaikutuksista on kerrottu tarkemmin kohdassa 4.4.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Asenapiinihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa taulukossa. Taulukko perustuu kliinisten lääketutkimusten ja/tai post-marketing-seurannan haittavaikutusraportointiin.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan; hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				Neutropenia	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu Ruokahalun lisääntyminen	Hyperglykemia		
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus				
Hermosto	Uneliaisuus	Dystonia Akatisia Dyskinesia Parkinsonismi Sedaatio Heitehuimaus Makuhäiriö (eli dysgeusia)	Pyörtyminen Kouristuskohtaus Ekstrapyramidaalishäiriö Dysartria Levottomat jalat -oireyhtymä	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä	
Silmät				Akkommodaatiohäiriö	
Sydän			Sinusbradykardia Haarakatkos Pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa Sinustakykardia		
Verisuonisto			Ortostaattinen hypotensio Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Keuhkoembolia	
Ruoansulatuselimistö		Suun hypestesia Pahoinvointi Syljen liikaeritys	Kielen turvotus Dysfagia Kielikipu Suun parestesia Suun limakalvovauriot (haavaumat, rakkulat ja tulehdus)		
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniiniamino-transferaasi			
Vammat ja myrkytykset					Kaatumiset*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrämpäisyys		Rabdomyolyyssi	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat			Seksuaalinen toimintahäiriö Amenorrea	Gynekomastia Galaktorrea	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus			

\* Ks. alakohta *Kaatumiset jäljempänä*

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### *Ekstrapyramidaalioireet*

Kliinisissä tutkimuksissa asenapiinilla hoidetuilla potilailla ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli korkeampia kuin lumelääkkeellä (15,4 % vs. 11,0 %).

Lyhytkestoisissa (6 viikon pituisissa) skitsofreniatutkimuksissa asenapiinihoidon ja akatisian välillä vaikutti vallitsevan annos-vastesuhde, ja parkinsonismia esiintyi yleisemmin suurempien annosten yhteydessä.

Suppean farmakokineettisen tutkimuksen perusteella lapsipotilaat näyttivät olevan herkempiä dystonialle asenapiinihoitoa aloitettaessa, ellei annosta suurennettu asteittain (ks. kohta 5.2). Lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa annosta suurennettiin asteittain, dystoniaa esiintyi samassa määrin kuin aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.

#### *Painon nousu*

Skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheeseen liittyvissä aikuispotilailla tehdyissä lyhyt- ja pitkäkestoisissa yhdistelmä tutkimuksissa painon keskimuutos asenapiinihoidon yhteydessä oli 0,8 kg. Lyhytkestoisissa skitsofreniatutkimuksissa niiden koehenkilöiden osuus, joiden paino nousi kliinisesti merkittävästi ( $\geq 7$  % painon nousu tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon) oli asenapiinilla 5,3 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Lyhytkestoisissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimuksissa, joissa käytettiin joustavaa annostelua, niiden koehenkilöiden osuus, joiden paino nousi kliinisesti merkittävästi ( $\geq 7$  % painon nousu tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon) oli asenapiinilla 6,5 % ja lumelääkkeellä 0,6 %.

Tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 10–17-vuotiailla lapsipotilailla tehdyssä kiinteiden annosten tehoa ja turvallisuutta arvioivassa kolmen viikon satunnaistetussa lumevertailututkimuksessa painon keskimuutos tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon oli lumeryhmässä 0,48 kg, asenapiinia 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,72 kg, 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,62 kg ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,44 kg. Niiden potilaiden osuus, joilla painon nousu oli kliinisesti merkittävä (painon nousu  $\geq 7$  % lähtötasosta päivänä 21) oli asenapiinia 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 14,1 %, 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 8,9 % ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 9,2 %. Lumeryhmässä vastaava osuus oli 1,1 %. Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (50 viikkoa) kaikkiaan 34,8 prosentilla tutkittavista paino nousi kliinisesti merkittävästi (ts.  $\geq 7$  prosentin painon nousu tutkimuksen päätepisteessä). Keskimääräinen painon nousu oli tutkimuksen päätepisteessä 3,5 kg (keskihajonta, SD: 5,76 kg).

#### *Ortostaattinen hypotensio*

Ortostaattisen hypotension ilmaantuvuus iäkkäillä koehenkilöillä oli 4,1 % ja yhdistettyjen faasi 2/3 tutkimusten populaatiossa 0,3 %.



### *Kaatumiset*

Kaatumisia saattaa esiintyä yhden tai useamman haittavaikutuksen, esim. uneliaisuuden, ortostaattisen hypotension, heitehuimauksen tai ekstrapyramidaalioireiden, seurauksena.

### *Maksaentsyymit*

Ohimenevää oireetonta maksan transaminaasien, alaniinitransferaasin (ALAT), aspartaattitransferaasin (ASAT) nousua on havaittu yleisesti, erityisesti hoidon alussa.

### *Muut löydökset*

Serebrovaskulaarisia tapahtumia on raportoitu asenapiinilla hoidetuilla potilailla, mutta ei ole viitteitä ilmaantuneisuuden noususta yli 18–65-vuotiailla aikuisilla odotettuun ilmaantuneisuuteen nähden.

Asenapiinilla on anesteettisia ominaisuuksia. Suun hypestesiasa ja suun parestesiasa saattaa ilmaantua heti lääkkeen antamisen jälkeen, mutta ne helpottavat tavallisesti yhden tunnin kuluessa.

Markkinoillaoloaikana on asenapiinia käyttäneillä potilailla raportoitu vakavia yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, kielen ja nielun turvotus (faryngeaalinen edema).

### *Pediatriset potilaat*

Asenapiinia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavilla lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa kliinisesti merkitykselliset haitalliset kokemukset olivat samanlaisia kuin kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla lapsipotilailla raportoidut yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ :lla potilaista ja yleisyys vähintään kaksinkertainen lumeryhmään verrattuna) olivat uneliaisuus, sedaatio, heitehuimaus, makuhäiriö, suun heikentynyt tuntoaisti, suun parestesiat, pahoinvointi, lisääntynyt ruokahalu, väsymys ja painonnousu (ks. yllä kohta *Painon nousu*).

Yleisimmät skitsofreniaa sairastavilla lapsipotilailla raportoidut haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ :lla potilaista ja yleisyys vähintään kaksinkertainen lumeryhmään verrattuna) olivat uneliaisuus, sedaatio, akatisia, heitehuimaus ja suun heikentynyt tuntoaisti. Potilaita, joiden paino nousi  $\geq 7\%$  (lähtötilanteen ja päätepisteen välillä), oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän Sycrestiä 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (9,5 %) tai Sycrestiä 5 mg kahdesti vuorokaudessa (13,1 %) saaneissa ryhmissä kuin lumeryhmässä (3,1 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Asenapiinitutkimusohjelman aikana raportoitiin muutamia yliannostustapauksia. Raporteissa arvioidut annokset olivat 15–400 mg. Useimmissa tapauksissa oli epäselvää, oliko asenapiini otettu kielenalaisesti. Hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia olivat kiihtyneisyys ja sekavuus, akatisia, suun ja kasvojen dystonia, sedaatio ja oireettomat EKG-löydökset (bradykardia, supraventrikulaariset kompleksit, kammionsisäinen johtumisviive).

Sycrestin yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Sycrest-valmisteelle ei ole erityistä vasta-ainetta. Useiden lääkevalmisteiden osallisuuden mahdollisuus on otettava huomioon. Kardiovaskulaarinen seuranta on tarpeen, jotta mahdolliset sydämen rytmihäiriöt voidaan havaita. Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukevaan hoitoon, riittävän hapetuksen ja ventilaation ylläpitoon ja oireiden hoitoon. Hypotensio ja verenkiertokollapsi on hoidettava

asianmukaisin toimenpitein, kuten antamalla laskimoon nesteystystä ja/tai sympatomimeettisiä lääkkeitä (adrenaliinia ja dopamiinia ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota Sycrestin aiheuttaman alfasalpauksen yhteydessä). Jos potilaalla on vaikeita ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergisiä lääkevalmisteita. Potilaan tilan tarkkaa seuranta on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosiläkkeet, ATC-koodi: N05AH05

#### Vaikutusmekanismi

Asenapiinin vaikutusmekanismia ei tunneta tarkoin. Asenapiinin reseptorifarmakologisten ominaisuuksien perusteella sen teho oletetaan välittyvän sekä D2- että 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreita salpaavan vaikutuksen kautta. Myös muihin reseptoreihin, esim. 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-, D<sub>3</sub>- ja  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin, kohdistuvat vaikutukset saattavat osaltaan edistää asenapiinin kliinisiä vaikutuksia.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Asenapiinilla on voimakas affiniteetti 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>5</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- ja 5-HT<sub>7</sub>-serotoniinireseptoreihin, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- ja D<sub>1</sub>-dopamiinireseptoreihin,  $\alpha$ <sub>1</sub>- ja  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin ja H<sub>1</sub>-histamiinireseptoreihin sekä kohtuullinen affiniteetti H<sub>2</sub>-reseptoreihin. *In vitro* -määrityksissä asenapiini toimii näiden reseptoreiden antagonistina. Asenapiinilla ei ole merkittävää affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin.

#### Kliininen teho

##### *Kliininen teho tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa*

Asenapiinin tehoa DSM-IV luokituksen mukaisen tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheessa tai sekamuotoisessa mielialahäiriöjaksossa, johon saattoi liittyä psykoottisia piirteitä, arvioitiin kahdessa samanlaisessa 3 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä ja aktiivisella vertailuvalmisteella (olantsapiini) kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joissa käytettiin joustavaa annostelua ja joissa oli mukana 488 ja 489 potilasta. Kaikki potilaat täyttivät DSM-IV –tautiluokituksen kriteerit tyypin I kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, akuutille maniaivaiheelle (DSM-IV 296.4x) tai sekamuotoiselle mielialahäiriöjaksolle (DSM-IV 296.6x), ja heillä seulonnan ja lähtötilanteen pisteet olivat  $\geq 20$  mitattuna Youngin mania-asteikolla (Young Mania Rating Scale, Y-MRS). Potilaat, joilla mielialahäiriöjaksot vaihtelivat nopeasti, eivät soveltuneet näihin tutkimuksiin. Tutkimuksissa asenapiinin teho osoitettiin olevan parempi lumelääkkeeseen verrattuna maniaoireiden vähentämisessä 3 viikon ajanjakson aikana. Kahdessa tutkimuksessa muutoksen pistearvot [95 %:n luottamusväli] lähtötilanteen ja päätepisteen välillä Youngin mania-asteikolla LOCF-analyysiiä käyttäen olivat seuraavat: -11,5 [-13,0; -10,0] asenapiinihoidolla ja -7,8 [-10,0; -5,6] lumelääkkeellä ja -10,8 [-12,3; -9,3] asenapiinihoidolla ja -5,5 [-7,5; -3,5] lumelääkkeellä. Tilastollisesti merkitsevä ero asenapiinin ja lumelääkkeen välillä havaittiin jo päivänä 2.

Potilaita, jotka olivat kahdessa keskeisessä 3 viikon pituisessa tutkimuksessa, tutkittiin lisäksi 9 viikon jatkotutkimuksessa. Tutkimuksessa osoitettiin teho säilyminen 12 viikkoa satunnaistamisesta.

Tutkittavilla, joilla oli tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuutti maniaivaihe tai sekamuotoinen mielialahäiriöjakso, tehtiin yksi kaksoissokkoutettu, kiinteäannoksinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu, 3 viikon pituinen lumekontrolloitu tutkimus. Tässä tutkimuksessa, johon osallistui 367 potilasta, joista 126 sai lumelääkettä, 122 sai asenapiinia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 119 sai asenapiinia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, vahvistettiin ensisijainen tehoa koskeva hypoteesi. Molemmat asenapiiniannokset (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) olivat parempia kuin lumelääke ja paransivat lumelääkkeeseen verrattuna päivänä 21 mitattua Y-MRS-

kokonaispistemäärää lähtötilanteeseen nähden tilastollisesti merkitsevästi. LOCF-analyysi, joka sisälsi kaikki hoitoa saaneet potilaat, osoitti, että Y-MRS-kokonaispistemäärän pienimmän neliösumman menetelmällä saadun keskimääräisen muutoksen ero lähtötilanteesta päivään 21 asenapiinin (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja lumelääkkeen välillä oli -3,1 pistettä (95 %:n luottamusväli [-5,7, -0,5]; p-arvo = 0,0183). Y-MRS-kokonaispistemäärän pienimmän neliösumman menetelmällä saadun keskimääräisen muutoksen ero lähtötilanteesta päivään 21 asenapiinin (10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja lumelääkkeen välillä oli -3,0 pistettä (95 %:n luottamusväli [-5,6, -0,4]; p-arvo = 0,0244). Tilastollisesti merkitsevä ero asenapiinin ja lumelääkkeen välillä havaittiin jo päivänä 2. Tässä lyhytkestoisessa, kiinteäannoksissa, kontrolloidussa tutkimuksessa ei saatu näyttöä kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 10 mg:n annoksen tuomasta lisähyödyistä kaksi kertaa vuorokaudessa annettavaan 5 mg:n annokseen nähden.

12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 326 potilasta, joilla oli tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe tai sekamuotoinen mielialahäiriöjakso, johon saattoi liittyä psykoottisia piirteitä sekä potilaiden vaste 2 viikkoa kestäneeseen litium- tai valproaattimonoterapiaan seerumin terapeuttisilla lääkeainepitoisuuksilla oli vain osittainen. Asenapiinin lisääminen hoitoon liittäen hoitona paransi hoidon tehoa litium- tai valproaattimonoterapiaan verrattuna viikolla 3 (Youngin mania-asteikolla lähtötilanteen ja päätepisteen välillä tapahtuneen muutoksen pistearviot [95 %:n luottamusväli] LOCF-analyysissä käyttäen olivat -10,3 [-11,9; -8,8] asenapiinihoidolla ja -7,9 [-9,4; -6,4] lumelääkkeellä) ja viikolla 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] asenapiinihoidolla ja -9,3 [-11,8; -7,6] lumelääkkeellä).

#### Pediatriset potilaat

Asenapiinia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Sycrestin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdessä kolme viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 403 lapsipotilaalla. Potilaista 302 sai Sycrestiä kiinteinä annoksina 2,5–10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimustulokset osoittivat, että kaikki kolme Sycrest-annosta paransivat Youngin mania-asteikolla (YMRS) saatua kokonaispistearvoa, mitattuna lähtötilanteen ja 21. päivän välisen muutoksen perusteella, tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lume. Pitkäaikaista tehoa ei voitu vahvistaa 50 viikkoa kestäneessä kontrolloimattomassa, avoimessa jatkotutkimuksessa. Lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaitut, kliinisesti relevantit haittavaikutukset olivat yleensä samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut. Hoidon aiheuttamat haittavaikutukset painon nousuun ja plasman lipidiprofiiliin näyttivät kuitenkin olevan suuremmat kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Sycrest-hoidon teho ei tullut esiin 8 viikkoa kestäneessä kiinteillä annoksilla tehdyssä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa, jossa oli mukana 306 nuorta 12–17-vuotiaista skitsofreniapotilasta, kun Sycrestiä annettiin 2,5 ja 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lapsipotilailla tehdyissä Sycrest-tutkimuksissa käytettiin makuaineita sisältäviä resoribletteja. Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sycrest-valmisteen käytöstä yhdelle tai useammalle pediatriselle potilasryhmälle tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun asenapiini annetaan kielen alle, se imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tunnissa. Kielen alle annetun 5 mg asenapiiniannoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 35 %. Niellyn asenapiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on pieni (< 2 % suun kautta otettavan tablettilääkemuodon yhteydessä). Kun useita minuutteja (2 tai 5 minuuttia) asenapiinin annon jälkeen juotiin vettä, asenapiinialtistus pieneni (19 %, kun vesi juotiin 2 minuuttia asenapiinin annon jälkeen, ja 10 %, kun vesi juotiin 5 minuuttia asenapiinin annon jälkeen). Syömistä ja juomista on siksi vältettävä 10 minuutin ajan resoribletin ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

### Jakautuminen

Asenapiini jakaantuu nopeasti ja sen jakaantumistilavuus on suuri (noin 20–25 l/kg), mikä viittaa huomattavaan ekstravaskulaariseen jakaantumiseen. Asenapiini sitoutuu voimakkaasti (95 %) plasman proteiineihin, kuten albumiiniin ja alfa1-happamaan glykoproteiiniin.

### Biotransformaatio

Asenapiini metaboloituu laajasti. Asenapiinin pääasialliset metaboliareitit ovat suora glukuronidaatio (UGT1A4:n välityksellä) ja sytokromi P450 -isoentsyymien (pääasiassa CYP1A2:n, johon 2D6 ja 3A4 osallistuvat) välittämän oksidaation ja demetylaation välityksellä. Ihmisillä *in vivo* radioaktiivisesti merkityllä asenapiinilla tehdyssä tutkimuksessa, plasmassa vallitsevana esiintyvä lääkeaineen muoto oli asenapiinin N<sup>+</sup>-glukuronidi, muita olivat N-desmetyyliasenapiini, N-desmetyyliasenapiini-N-karbamoyyliglukuronidi ja vähäisemmässä määrin muuttumaton asenapiini. Sycrestin aktiivisuus on pääasiassa kantayhdisteestä peräisin.

Asenapiini on CYP2D6:n heikko estäjä. Asenapiini ei aiheuta viljellyissä ihmisen maksasoluissa CYP1A2- tai CYP3A4-aktiivisuuden induktiota. Asenapiinin samanaikaista käyttöä näiden metaboliareittien estäjien, indusoijien tai substraattien kanssa on tutkittu lukuisissa lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Asenapiini on yhdiste, jonka puhdistuma on tehokas, ja sen puhdistuma on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 52 l/h. Massatasapainotutkimuksessa suurin osa radioaktiivisesta annoksesta oli havaittavissa virtsasta (noin 50 %) ja ulosteista (noin 40 %), ja vain pieni osa ulosteisiin erittyneestä määrästä (5–16 %) oli muuttumatonta yhdistettä. Aluksi esiintyvän nopeamman jakaantumisvaiheen jälkeen asenapiinin terminaalinen puoliintumisaika on noin 24 tuntia.

### Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Kun annos suurennetaan 5 mg:sta 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (annos suurennetaan kaksinkertaiseksi), sekä altistus että huippupitoisuus suurenevät vähemmän kuin lineaarisesti (1,7-kertaisesti). Huippupitoisuudessa (C<sub>max</sub>) ja altistuksessa (AUC) havaittava vähäisempi kuin suhteessa annokseen oleva suureneminen saattaa olla yhteydessä kielen alle annetun valmisteen suun limakalvon kautta tapahtuvaan imeytymiseen liittyviin rajoituksiin.

Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä vakaa tila saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa. Asenapiinin vakaan tilan farmakokineettiset ominaisuudet ovat yleisesti ottaen samankaltaiset kuin kerta-annoksen farmakokineettiset ominaisuudet.

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Maksan vajaatoiminta*

Asenapiinin farmakokinetiikka oli samankaltainen lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla sekä tutkimuspotilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkimuspotilaiden (Child-Pugh C), asenapiinialtistuksen havaittiin suurentuneen 7-kertaiseksi (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Asenapiinin farmakokinetiikka oli 5 mg kerta-annoksen jälkeen samankaltainen tutkimuspotilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Asenapiinin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti, ei ole kokemusta.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden (65–85-vuotiaiden) altistus asenapiinille on noin 30 % suurempi kuin nuorempien aikuisten.

### *Pediatriset potilaat (lapset ja nuoret)*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin maustamattomia resoribletteja, annostasolla 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa asenapiinin farmakokinetiikka oli nuorilla potilailla (12–17-vuotiailla) samankaltainen kuin aikuisilla. Nuorille kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 10 mg ei suurentanut altistusta verrattuna annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin makuaineita sisältäviä resoribletteja, annos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa pediatrialle potilaille (10–17-vuotiaille) suurensi asenapiinialtistusta suunnilleen suoraan suhteessa annokseen verrattuna annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei asenapiinin farmakokinetiikassa ole viitteitä sukupuoleen liittyvistä eroista.

### *Rotu*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei todettu, että rodulla olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia asenapiinin farmakokinetiikkaan.

### *Tupakointistatus*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei tupakointi (CYP1A2:n induktori) vaikuta asenapiinin puhdistumaan. Tupakoinnilla ja samaan aikaan annetulla 5 mg:n kerta-annoksella kielen alle ei todettu vaikutusta asenapiinin farmakokinetiikkaan tämän selvittämiseen tähdänneessä tutkimuksessa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja koirilla tehdyt toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneet tutkimukset viittasivat pääasiassa annosta rajoittaviin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon. Lisäksi havaittiin prolaktiinivälitteisiä vaikutuksia maitorauhasiin ja kiimakierron häiriöitä. Suuret koirille suun kautta annetut annokset aiheuttivat maksatoksisuutta, jota ei havaittu pitkäkestoisen laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Asenapiinilla on jonkin verran affiniteettia melaniinia sisältäviin kudoksiin. Kokeissa *in vitro* ei kuitenkaan havaittu valotoksisuutta. Asenapiinia pitkäkestoisesti saaneiden koirien silmien histopatologisessa tutkimuksessa ei myöskään havaittu viitteitä silmätoksisuudesta, mikä osoittaa sen, ettei valotoksisuusvaaraa ole. Asenapiini ei osoittautunut genotoksiseksi tehdyssä koesarjassa. Rotilla ja hiirillä tehdyissä subkutaanisissa karsinogeenisuustutkimuksissa kasvainten ilmaantuvuuden ei havaittu suurentuneen. Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden merkityksen olevan kliinisen käytön kannalta vähäinen.

Asenapiini ei heikentänyt rottien fertiliteettiä eikä ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiotoksisuustutkimuksissa havaittiin alkiotoksisuutta. Asenapiini aiheutti lievää emoon kohdistunutta toksisuutta ja sikiön luuston kehityksen vähäistä viivästymistä. Kun tiineille kaniineille annettiin asenapiinia suun kautta organogeneesin aikana, tämä vaikutti haitallisesti painoon suurina annoksina annettuna (15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa). Tätä annosta käytettäessä sikiön paino laski. Kun asenapiinia annettiin tiineiden kaniinien laskimoon, ei havaittu viitteitä alkiotoksisuudesta. Rotilla havaittiin alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alkiokuolleisuuden lisääntymistä implantaation jälkeen, sikiön painon laskua, luutumisen viivästymistä), kun valmistetta annettiin organogeneesin tai koko tiineyden ajan suun kautta tai laskimoon. Valmistetta tiineyden ja laktation aikana saaneiden naarasrottien vastasyntyneiden poikasten kuolleisuuden havaittiin lisääntyneen. Tutkimuksessa, jossa poikaset siirrettiin toisen naaraan hoitoon (cross-fostering study), todettiin, että asenapiinista aiheutunut poikasten peri- ja postnataalikuolleisuus johtui pikemminkin poikasten elinkyvyn heikkenemisestä kuin emojen hoivakäyttäytymisen muutoksesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Liivate  
Mannitoli (E 421)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiinirepäisyliuskapakkaukset, jossa irti vedettävä suojakalvo. Pakkauksessa 20, 60 tai 100 resoriblettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. syyskuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. toukokuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sycrest 10 mg resoribletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi resoribletti sisältää 10 mg asenapiinia (maleaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Resoribletti

Pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen resoribletti, jonka toiselle puolelle on painettu merkintä ”10”.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Sycrest on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön keskivaikean tai vaikean maniavaiheen hoitoon aikuisille.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Sycrest-monoterapian suositeltu aloitusannos on 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi annos otetaan aamuisin ja toinen annos otetaan iltaisin. Annos voidaan suurentaa tasolle 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Ks. kohta 5.1.

Yhdistelmähoitossa aloitusannokseksi suositellaan 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa tasolle 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa potilaan yksilöllisen kliinisen vasteen ja siedettävyyden perusteella.

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät*

Sycrest-hoitoa on annettava varoen iäkkäille potilaille. 65-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tehoon liittyviä tietoja. Käytettävissä olevat farmakokineettiset tiedot on esitetty kohdassa 5.2.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Asenapiinin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti, ei ole kokemusta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavilla potilailla plasman mahdollista asenapiinipitoisuuden nousua ei voida poissulkea, joten varovaisuutta on noudatettava. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavien tutkimuspotilaiden asenapiinialtistuksen havaittiin suurentuneen 7-kertaiseksi. Sycrest-hoitoa ei siksi suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

### Pediatriset potilaat

Farmakokineettinen tutkimus ja lyhytaikaista tehoa ja turvallisuutta selvittelevä tutkimus tehtiin lapsipotilaille (10–17-vuotiaille), joilla esiintyi tyypin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä maniavaiheita tai sekamuotoisia mielialahäiriöjaksoja. Sycrestin pitkäaikaista turvallisuutta tässä potilasryhmässä tutkittiin 50 viikkoa kestäneessä avoimessa, kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### Antotapa

Resoribletti otetaan pois repäisyliuskasta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Käsien on oltava kuivat resoriblettia käsiteltäessä. Resoriblettia ei saa painaa ulos tablettipakkauksesta. Tablettipakkausta ei saa leikata eikä repiä. Pakkauksen värillinen liuska vedetään irti ja resoribletti otetaan varovasti pakkauksesta. Sitä ei saa murskata.

Jotta varmistetaan Sycrest-resoribletin optimaalinen imeytyminen, tabletti asetetaan kielen alle ja annetaan liueta täysin. Tabletti liukenee sylkeen muutamassa sekunnissa. Sycrest-resoriblettia ei saa pureskella eikä niellä. Syömistä ja juomista on vältettävä 10 minuutin ajan resoribletin ottamisen jälkeen.

Käytettäessä samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, Sycrest on otettava viimeisenä.

Sycrest-valmisteen käyttö ei ole suotavaa potilaille, jotka eivät kykene noudattamaan tätä antotapaa, koska nieltäessä asenapiinin biologinen hyötyosuus on matala (< 2 % nieltävällä tabletilla).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Läkkäät potilaat, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi

Läkkäiden potilaiden dementiaan liittyvän psykoosin hoitaminen antipsykoottisilla lääkeaineilla suurentaa kuolemanriskiä.

Sycrest-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvän psykoosin hoitoon, eikä sen käyttöä suositella tälle potilasryhmälle.

#### Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä

Antipsykoottien, myös asenapiinin, käytön yhteydessä on raportoitu pahanlaatuista neuroleptioireyhtymää, jolle tyypillistä ovat kuume, lihasjäykkyys, autonomisen hermoston häiriöt, tajunnantason vaihtelut ja seerumin kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suureneminen. Kliinisinä merkkeinä voi ilmetä lisäksi myoglobinuriaa (rabdomyolyyysiä) ja äkillistä munuaisten vajaatoimintaa.

Jos potilaalle ilmaantuu pahanlaatuiseen neuroleptioireyhtymään viittaavia merkkejä tai oireita, Sycrest-hoito on keskeytettävä.

#### Kouristuskohtaukset

Kliinisissä lääketutkimuksissa on asenapiinihoidon yhteydessä raportoitu toisinaan kouristuskohtauksia. Sycrest-hoitoa on siksi annettava varoen, jos potilaalla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai hänellä on sairaus, johon liittyy kouristuskohtauksia.

#### Itsemurha

Psykoosisairauksiin ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyy tyypillisesti itsemurhayritysten mahdollisuus, joten itsemurhalle riskialtista potilasta on hoidon aikana seurattava tarkoin.



### Ortostaattinen hypotensio

Asenapiini saattaa aiheuttaa ortostaattista hypotensiota ja pyörtymistä, etenkin hoidon alkuvaiheessa. Tämä kuvastaa todennäköisesti asenapiinin alfa1-adrenergisia reseptoreita salpaavia ominaisuuksia. Erityisesti iäkkäillä potilailla on ortostaattisen hypotension riski (ks. kohta 4.8). Kliinisissä lääketutkimuksissa on Sycrest-hoidon yhteydessä raportoitu toisinaan pyörtymisiä. Sycrest-valmistetta on annettava varoen iäkkäille potilaille ja potilaille, joiden tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia (esim. sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti tai -iskemia, johtumishäiriöt), aivoverisuonisairautta tai jos potilaalla on hypotensiolle altistava tila (esim. elimistön kuivumistila ja hypovolemia).

### Tardiivi dyskinesia

Lääkkeet, joilla on dopamiinireseptoreita salpaavia ominaisuuksia, ovat olleet yhteydessä tardiivin dyskinesian kehittymiseen. Tardiiville dyskinesialle on tyypillistä erityisesti kielen ja/tai kasvojen tahdosta riippumattomat rytmiset liikkeet. Kliinisissä lääketutkimuksissa tardiivia dyskinesiaa on raportoitu toisinaan asenapiinihoidon yhteydessä. Ekstrapyramidaalioireiden puhkeaminen on tardiivin dyskinesian riskitekijä. Jos potilaalle ilmaantuu tardiivin dyskinesian merkkejä tai oireita Sycrest-hoidon aikana, hoidon keskeyttämistä on harkittava.

### Hyperprolaktinemia

Osalla potilaista on havaittu Sycrest-hoidon yhteydessä prolaktiinipitoisuuden suurenemista. Kliinisissä lääketutkimuksissa raportoitiin vähän poikkeaviin prolaktiinipitoisuuksiin liittyneitä haittavaikutuksia.

### QT-aika

Asenapiiniin ei näytä liittyvän kliinisesti merkityksellistä QT-ajan pitenemistä. Sycrest-hoidon määräämisessä on oltava varovainen, jos potilaan tiedetään sairastavan sydän- ja verisuonitautia tai hänen suvussaan tiedetään aiemmin esiintyneen QT-ajan pitenemistä sekä käytettäessä sitä samanaikaisesti muiden lääkkeiden kanssa, joiden epäillään aiheuttavan QT-ajan pitenemistä.

### Hyperglykemia ja diabetes

Asenapiinihoidon aikana on toisinaan raportoitu hyperglykemiaa tai olemassa olevan diabeteksen pahenemista. Atyypisten antipsykoottien käytön ja glukoosipitoisuuksien poikkeavuuksien välisen yhteyden arviointi on vaikeaa, koska skitsofreniaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla saattaa olla suurentunut diabeteksen riski ja koska diabeteksen ilmaantuvuus suurenee yleisväestössä. Jos potilaalla on diabetes tai diabeteksen puhkeamiselle altistavia riskitekijöitä, asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan.

### Dysfagia

Antipsykoottiseen hoitoon on liittynyt ruokatorven dysmotiliteettia ja aspiraatiota. Sycrest-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu toisinaan dysfagiaa.

### Ruumiinlämmön säätely

Antipsykoottisten lääkevalmisteiden käyttö saattaa häiritä elimistön kykyä alentaa kehon ydinlämpötilaa. Kliinisten lääketutkimusten perusteella on päätelty, ettei asenapiiniin todennäköisesti liity kliinisesti merkityksellisiä ruumiinlämmön säätelyhäiriöitä. Asianmukaista varovaisuutta suositellaan määrätessä Sycrest-hoitoa potilaille, jotka altistuvat olosuhteille, jotka voivat johtaa kehon ydinlämpötilan nousuun. Tällaisia ovat esimerkiksi raskas harjoittelu, altistuminen äärimmäiselle kuumuudelle, samanaikainen antikolinerginen lääkitys tai alttius elimistön kuivumiselle.

### Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavien potilaiden asenapiinialtistus on suurentunut 7-kertaiseksi. Sycrest-hoitoa ei siksi suositella tälle potilasryhmälle.

### Parkinsonin tauti ja Lewyn kappale -dementia

Lääkärin pitää punnita riskit ja hyödyt määrätessään Sycrest-valmistetta potilaille, joilla on Parkinsonin tauti tai Lewyn kappale -dementia, koska näillä molemmilla potilasryhmillä voi olla

lisääntynyt riski pahanlaatuiselle neuroleptioireyhtymälle sekä myös lisääntynyt herkkyys antipsykooteille. Lisääntyneen herkkyyden ilmenemismuotoja voivat ekstrapyramidaalioireiden lisäksi olla sekavuus, turtuneisuus, tasapainovaikeudet ja usein esiintyvät kaatumiset.

#### Kaatumiset

Asenapiini saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, ortostaattista hypotensiota, heitehuimausta ja ekstrapyramidaalioireita, jotka voivat johtaa kaatumiseen ja edelleen murtumiin tai muihin vammoihin. Potilaat, joilla on kaatumisriski, on arvioitava ennen asenapiinin määräämistä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kun huomioidaan asenapiinin ensisijaiset vaikutukset keskushermostoon (ks. kohta 4.8), sen käytössä yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen. Potilasta on kehoitettava välttämään alkoholin käyttöä Sycrest-hoidon aikana.

#### Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset Sycrest-valmisteeseen

Asenapiini poistuu elimistöstä lähinnä UGT1A4:n suoran glukuronidaation ja sytokromi P450-isoentsyymien (pääasiassa CYP1A2:n) oksidatiivisen metabolian välityksellä. Useiden näiden entsyymireittien estäjien ja indusojien, etenkin fluvoksamiinin (CYP1A2:n estäjä), paroksetiinin (CYP2D6:n estäjä), imipramiinin (CYP1A2/2C19/3A4:n estäjä), simetidiinin (CYP3A4/2D6/1A2:n estäjä), karbamatsepiinin (CYP3A4/1A2:n indusojia) ja valproaatin (UGT:n estäjä), mahdollisia vaikutuksia asenapiinin farmakokinetiikkaan tutkittiin. Fluvoksamiinia lukuun ottamatta, yhdestäkään yhteisvaikutuksia aiheuttavasta lääkevalmisteesta ei aiheutunut kliinisesti merkityksellisiä muutoksia asenapiinin farmakokinetiikkaan.

Asenapiinin 5 mg kerta-annoksen ja kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 25 mg fluvoksamiiniannoksen antaminen yhdistelmänä johti asenapiinin AUC-arvon suurenemiseen 29 %. Fluvoksamiinin kokonaisen hoitoannoksen odotettaisiin suurentavan asenapiinipitoisuutta plasmassa vielä tätä enemmän. Siksi asenapiinin ja fluvoksamiinin samanaikaisessa käytössä on oltava varovainen.

#### Sycrest-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Sycrest saattaa tehostaa tiettyjen verenpainetta laskevien lääkeaineiden vaikutusta, koska sen alfa1-adrenergisia reseptoreita salpaavat ominaisuudet saattavat aiheuttaa ortostaattista hypotensiota (ks. kohta 4.4).

Asenapiini voi estää levodopan ja dopamiiniagonistien vaikutuksen. Mikäli tämä yhdistelmä on välttämätön, tulee kaikista määritetyistä pienimmät tehokkaat annokset.

*In vitro* tutkimukset viittaavat siihen, että asenapiini on CYP2D6:n heikko estäjä. Kliinisissä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa havaittiin asenapiinin CYP2D6:tta estävällä vaikutuksella seuraavat tulokset:

- Kun terveille koehenkilöille oli annettu samanaikaisesti dekstrometorfaania ja asenapiinia, CYP2D6:n aktiivisuuden osoittajana käytetty dekstrorfaanin/dekstrometorfaanin (DX/DM) suhde mitattiin. Asenapiinihoito 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa johti DX/DM-suhteen fraktionaaliseen pienenemiseen arvoon 0,43, mikä viittaa CYP2D6:n estymiseen. Samassa tutkimuksessa paroksetiinihoito 20 mg vuorokaudessa pienensi DX/DM-suhteen arvoon 0,032.
- Toisessa tutkimuksessa 75 mg imipramiinikerta-annoksen ja 5 mg asenapiinikerta-annoksen samanaikainen antaminen ei vaikuttanut metaboliitin, desipramiinin (CYP2D6:n substraatti), pitoisuuteen plasmassa.
- Paroksetiinikerta-annoksen 20 mg (CYP2D6:n substraatti ja estäjä) samanaikainen antaminen kaksi kertaa vuorokaudessa annetun 5 mg asenapiiniannoksen kanssa 15 terveelle miespuoliselle koehenkilölle suurensi paroksetiiniaktiivisuuden lähes kaksinkertaiseksi.

Asenapiini vaikuttaa olevan *in vivo* enintään heikko CYP2D6:n estäjä. Asenapiini saattaa kuitenkin tehostaa paroksetiinin omaan metaboliaansa kohdistuvaa estovaikutusta.

Sycrest-valmisteen samanaikaisessa käytössä on siksi oltava varovainen, jos toinen samanaikaisesti käytetty lääkeaine on CYP2D6:n sekä substraatti että estäjä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja Sycrestin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa asenapiini ei ollut teratogeeninen. Eläinkokeissa havaittiin emoon ja alkioon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Psykoosilääkkeille (myös Sycrestille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Sycrest-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa asenapiinilla ja silloinkin vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty on siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

##### Imetys

Asenapiini erittyi rottien maitoon laktaation aikana. Ei tiedetä, erittyykö asenapiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rintaruokinta on lopetettava Sycrest-hoidon ajaksi.

##### Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa ei havaittu hedelmällisyyden heikkenemistä (ks. kohta 5.3).

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Asenapiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota. Potilaita on siksi kehotettava varovaisuuteen ajattaessa ja koneita käytettäessä, kunnes he ovat suhteellisen varmoja siitä, ettei Sycrest-hoidosta aiheudu haittavaikutuksia.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset, jotka liittyivät asenapiinin käyttöön kliinisissä tutkimuksissa, olivat uneliaisuus ja ahdistuneisuus. Vakavia yliherkkyysoireita on raportoitu. Muista vakavista haittavaikutuksista on kerrottu tarkemmin kohdassa 4.4.

##### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Asenapiinihoidon yhteydessä esiintyneiden haittavaikutusten ilmaantuvuudet on esitetty seuraavassa taulukossa. Taulukko perustuu kliinisten lääketutkimusten ja/tai post-marketing-seurannan haittavaikutusraportointiin.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintyvyyden mukaan; hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				Neutropenia	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunteeton
Immuunijärjestelmä			Allergiset reaktiot		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon nousu Ruokahalun lisääntyminen	Hyperglykemia		
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus				
Hermosto	Uneliaisuus	Dystonia Akatisia Dyskinesia Parkinsonismi Sedaatio Heitehuimaus Makuhäiriö (eli dysgeusia)	Pyörtyminen Kouristuskohtaus Ekstrapyramidaalishäiriö Dysartria Levottomat jalat -oireyhtymä	Pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä	
Silmät				Akkommodaatiohäiriö	
Sydän			Sinusbradykardia Haarakatkos Pidentynyt QT-aika elektrokardiogrammissa Sinustakykardia		
Verisuonisto			Ortostaattinen hypotensio Hypotensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Keuhkoembolia	
Ruoansulatuselimistö		Suun hypestesia Pahoinvointi Syljen liikaeritys	Kielen turvotus Dysfagia Kielikipu Suun parestesia Suun limakalvovauriot (haavaumat, rakkulat ja tulehdus)		
Maksa ja sappi		Kohonnut alaniiniaminotransferaasi			
Vammat ja myrkytykset					Kaatumiset*
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrämpä		Rabdomyolyyssi	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat					Vastasyntyneen lääkeainevieroituseireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat			Seksuaalinen toimintahäiriö Amenorrea	Gynekomastia Galaktorrea	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus			

\* Ks. alakohta *Kaatumiset jäljempänä*

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### *Ekstrapyramidaalioireet*

Kliinisissä tutkimuksissa asenapiinilla hoidetuilla potilailla ekstrapyramidaalioireiden ilmaantuvuus oli korkeampia kuin lumelääkkeellä (15,4 % vs. 11,0 %).

Lyhytkestoisissa (6 viikon pituisissa) skitsofreniatutkimuksissa asenapiinihoidon ja akatisian välillä vaikutti vallitsevan annos-vastesuhde, ja parkinsonismia esiintyi yleisemmin suurempien annosten yhteydessä.

Suppean farmakokineettisen tutkimuksen perusteella lapsipotilaat näyttivät olevan herkempiä dystonialle asenapiinihoitoa aloitettaessa, ellei annosta suurennettu asteittain (ks. kohta 5.2). Lapsipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa annosta suurennettiin asteittain, dystoniaa esiintyi samassa määrin kuin aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.

#### *Painon nousu*

Skitsofreniaan ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheeseen liittyvissä aikuispotilailla tehdyissä lyhyt- ja pitkäkestoisissa yhdistelmä tutkimuksissa painon keskimuutos asenapiinihoidon yhteydessä oli 0,8 kg. Lyhytkestoisissa skitsofreniatutkimuksissa niiden koehenkilöiden osuus, joiden paino nousi kliinisesti merkittävästi ( $\geq 7$  % painon nousu tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon) oli asenapiinilla 5,3 % ja lumelääkkeellä 2,3 %. Lyhytkestoisissa kaksisuuntaisen mielialahäiriön tutkimuksissa, joissa käytettiin joustavaa annostelua, niiden koehenkilöiden osuus, joiden paino nousi kliinisesti merkittävästi ( $\geq 7$  % painon nousu tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon) oli asenapiinilla 6,5 % ja lumelääkkeellä 0,6 %.

Tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 10–17-vuotiailla lapsipotilailla tehdyssä kiinteiden annosten tehoa ja turvallisuutta arvioivassa kolmen viikon satunnaistetussa lumevertailututkimuksessa painon keskimuutos tutkimuksen päätepisteessä verrattuna lähtötasoon oli lumeryhmässä 0,48 kg, asenapiinia 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,72 kg, 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,62 kg ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 1,44 kg. Niiden potilaiden osuus, joilla painon nousu oli kliinisesti merkittävä (painon nousu  $\geq 7$  % lähtötasostapäivänä 21) oli asenapiinia 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 14,1 %, 5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 8,9 % ja 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneessa ryhmässä 9,2 %. Lumeryhmässä vastaava osuus oli 1,1 %. Pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa (50 viikkoa) kaikkiaan 34,8 prosentilla tutkittavista paino nousi kliinisesti merkittävästi (ts.  $\geq 7$  prosentin painon nousu tutkimuksen päätepisteessä). Keskimääräinen painon nousu oli tutkimuksen päätepisteessä 3,5 kg (keskihajonta, SD: 5,76 kg).

#### *Ortostaattinen hypotensio*

Ortostaattisen hypotension ilmaantuvuus iäkkäillä koehenkilöillä oli 4,1 % ja yhdistettyjen faasi 2/3 tutkimusten populaatiossa 0,3 %.

### *Kaatumiset*

Kaatumisia saattaa esiintyä yhden tai useamman haittavaikutuksen, esim. uneliaisuuden, ortostaattisen hypotension, heitehuimauksen tai ekstrapyramidaalioireiden, seurauksena.

### *Maksaentsyymit*

Ohimenevää oireetonta maksan transaminaasien, alaniinitransferaasin (ALAT), aspartaattitransferaasin (ASAT) nousua on havaittu yleisesti, erityisesti hoidon alussa.

### *Muut löydökset*

Serebrovaskulaarisia tapahtumia on raportoitu asenapiinilla hoidetuilla potilailla, mutta ei ole viitteitä ilmaantuneisuuden noususta yli 18–65-vuotiailla aikuisilla odotettuun ilmaantuneisuuteen nähden.

Asenapiinilla on anesteettisia ominaisuuksia. Suun hypestesiasa ja suun parestesiasa saattaa ilmaantua heti lääkkeen antamisen jälkeen, mutta ne helpottavat tavallisesti yhden tunnin kuluessa.

Markkinoillaoloaikana on asenapiinia käyttäneillä potilailla raportoitu vakavia yliherkkyysoireita, mukaan lukien anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, angioedeema, kielen ja nielun turvotus (faryngeaalinen edema).

### *Pediatriset potilaat*

Asenapiinia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavilla lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa kliinisesti merkitykselliset haitalliset kokemukset olivat samanlaisia kuin kaksisuuntaista mielialahäiriötä tai skitsofreniaa sairastavilla aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla lapsipotilailla raportoidut yleisimmät haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ :lla potilaista ja yleisyys vähintään kaksinkertainen lumeryhmään verrattuna) olivat uneliaisuus, sedaatio, heitehuimaus, makuhäiriö, suun heikentynyt tuntoaisti, suun parestesiat, pahoinvointi, lisääntynyt ruokahalu, väsymys ja painonnousu (ks. yllä kohta *Painon nousu*).

Yleisimmät skitsofreniaa sairastavilla lapsipotilailla raportoidut haittavaikutukset ( $\geq 5\%$ :lla potilaista ja yleisyys vähintään kaksinkertainen lumeryhmään verrattuna) olivat uneliaisuus, sedaatio, akatisia, heitehuimaus ja suun heikentynyt tuntoaisti. Potilaita, joiden paino nousi  $\geq 7\%$  (lähtötilanteen ja päätepisteen välillä), oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän Sycrestiä 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa (9,5 %) tai Sycrestiä 5 mg kahdesti vuorokaudessa (13,1 %) saaneissa ryhmissä kuin lumeryhmässä (3,1 %).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Asenapiinitutkimusohjelman aikana raportoitiin muutamia yliannostustapauksia. Raporteissa arvioidut annokset olivat 15–400 mg. Useimmissa tapauksissa oli epäselvää, oliko asenapiini otettu kielenalaisesti. Hoitoon liittyneitä haittavaikutuksia olivat kiihtyneisyys ja sekavuus, akatisia, suun ja kasvojen dystonia, sedaatio ja oireettomat EKG-löydökset (bradykardia, supraventrikulaariset kompleksit, kammionsisäinen johtumisviive).

Sycrestin yliannostusta varten ei ole saatavilla erityisiä hoito-ohjeita. Sycrest-valmisteelle ei ole erityistä vasta-ainetta. Useiden lääkevalmisteiden osallisuuden mahdollisuus on otettava huomioon. Kardiovaskulaarinen seuranta on tarpeen, jotta mahdolliset sydämen rytmihäiriöt voidaan havaita. Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukevaan hoitoon, riittävän hapetuksen ja ventilaation ylläpitoon ja oireiden hoitoon. Hypotensio ja verenkiertokollapsi on hoidettava

asianmukaisin toimenpitein, kuten antamalla laskimoon nesteytystä ja/tai sympatomimeettisiä lääkkeitä (adrenaliinia ja dopamiinia ei pidä käyttää, koska beetastimulaatio saattaa pahentaa hypotensiota Sycrestin aiheuttaman alfasalpauksen yhteydessä). Jos potilaalla on vaikeita ekstrapyramidaalioireita, hänelle on annettava antikolinergisiä lääkevalmisteita. Potilaan tilan tarkkaa seuranta on jatkettava potilaan toipumiseen asti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosiläkkeet, ATC-koodi: N05AH05

#### Vaikutusmekanismi

Asenapiinin vaikutusmekanismia ei tunneta tarkoin. Asenapiinin reseptorifarmakologisten ominaisuuksien perusteella sen tehon oletetaan välittyvän sekä D2- että 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreita salpaavan vaikutuksen kautta. Myös muihin reseptoreihin, esim. 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-, 5-HT<sub>7</sub>-, D<sub>3</sub>- ja  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin, kohdistuvat vaikutukset saattavat osaltaan edistää asenapiinin kliinisiä vaikutuksia.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Asenapiinilla on voimakas affiniteetti 5-HT<sub>1A</sub>-, 5-HT<sub>1B</sub>-, 5-HT<sub>2A</sub>-, 5-HT<sub>2B</sub>-, 5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>5</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>- ja 5-HT<sub>7</sub>-serotoniinireseptoreihin, D<sub>2</sub>-, D<sub>3</sub>-, D<sub>4</sub>- ja D<sub>1</sub>-dopamiinireseptoreihin,  $\alpha$ <sub>1</sub>- ja  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenergisiin reseptoreihin ja H<sub>1</sub>-histamiinireseptoreihin sekä kohtuullinen affiniteetti H<sub>2</sub>-reseptoreihin. *In vitro* -määrityksissä asenapiini toimii näiden reseptoreiden antagonistina. Asenapiinilla ei ole merkittävää affiniteettia kolinergisiin muskariinireseptoreihin.

#### Kliininen teho

##### *Kliininen teho tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa*

Asenapiinin tehoa DSM-IV luokituksen mukaisen tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheessa tai sekamuotoisessa mielialahäiriöjaksossa, johon saattoi liittyä psykoottisia piirteitä, arvioitiin kahdessa samanlaisessa 3 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkkeellä ja aktiivisella vertailuvalmisteella (olantsapiini) kontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, joissa käytettiin joustavaa annostelua ja joissa oli mukana 488 ja 489 potilasta. Kaikki potilaat täyttivät DSM-IV – tautiluokituksen kriteerit tyypin I kaksisuuntaiselle mielialahäiriölle, akuutille maniaivaiheelle (DSM-IV 296.4x) tai sekamuotoiselle mielialahäiriöjaksolle (DSM-IV 296.6x), ja heillä seulonnan ja lähtötilanteen pisteet olivat  $\geq 20$  mitattuna Youngin mania-asteikolla (Young Mania Rating Scale, Y-MRS). Potilaat, joilla mielialahäiriöjaksot vaihtelivat nopeasti, eivät soveltuneet näihin tutkimuksiin. Tutkimuksissa asenapiinin tehon osoitettiin olevan parempi lumelääkkeeseen verrattuna maniaoireiden vähentämisessä 3 viikon ajanjakson aikana. Kahdessa tutkimuksessa muutoksen pistearvot [95 %:n luottamusväli] lähtötilanteen ja päätepisteen välillä Youngin mania-asteikolla LOCF-analyysiiä käyttäen olivat seuraavat: -11,5 [-13,0; -10,0] asenapiinihoidolla ja -7,8 [-10,0; -5,6] lumelääkkeellä ja -10,8 [-12,3; -9,3] asenapiinihoidolla ja -5,5 [-7,5; -3,5] lumelääkkeellä. Tilastollisesti merkitsevä ero asenapiinin ja lumelääkkeen välillä havaittiin jo päivänä 2.

Potilaita, jotka olivat kahdessa keskeisessä 3 viikon pituisessa tutkimuksessa, tutkittiin lisäksi 9 viikon jatkotutkimuksessa. Tutkimuksessa osoitettiin tehon säilyminen 12 viikkoa satunnaistamisesta.

Tutkittavilla, joilla oli tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön akuutti maniaivaihe tai sekamuotoinen mielialahäiriöjakso, tehtiin yksi kaksoissokkoutettu, kiinteäannoksinen, rinnakkaisryhmillä toteutettu, 3 viikon pituinen lumekontrolloitu tutkimus. Tässä tutkimuksessa, johon osallistui 367 potilasta, joista 126 sai lumelääkettä, 122 sai asenapiinia 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 119 sai asenapiinia 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, vahvistettiin ensisijainen tehoa koskeva hypoteesi. Molemmat asenapiiniannokset (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ja 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) olivat parempia kuin lumelääke ja paransivat lumelääkkeeseen verrattuna päivänä 21 mitattua Y-MRS-

kokonaispistemäärää lähtötilanteeseen nähden tilastollisesti merkitsevästi. LOCF-analyysi, joka sisälsi kaikki hoitoa saaneet potilaat, osoitti, että Y-MRS-kokonaispistemäärän pienimmän neliösumman menetelmällä saadun keskimääräisen muutoksen ero lähtötilanteesta päivään 21 asenapiinin (5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja lumelääkkeen välillä oli -3,1 pistettä (95 %:n luottamusväli [-5,7, -0,5]; p-arvo = 0,0183). Y-MRS-kokonaispistemäärän pienimmän neliösumman menetelmällä saadun keskimääräisen muutoksen ero lähtötilanteesta päivään 21 asenapiinin (10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) ja lumelääkkeen välillä oli -3,0 pistettä (95 %:n luottamusväli [-5,6, -0,4]; p-arvo = 0,0244). Tilastollisesti merkitsevä ero asenapiinin ja lumelääkkeen välillä havaittiin jo päivänä 2. Tässä lyhytkestoisessa, kiinteäannoksissa, kontrolloidussa tutkimuksessa ei saatu näyttöä kaksi kertaa vuorokaudessa annettavan 10 mg:n annoksen tuomasta lisähyödyistä kaksi kertaa vuorokaudessa annettavaan 5 mg:n annokseen nähden.

12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa oli mukana 326 potilasta, joilla oli tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihe tai sekamuotoinen mielialahäiriöjakso, johon saattoi liittyä psykoottisia piirteitä sekä potilaiden vaste 2 viikkoa kestäneeseen litium- tai valproaattimonoterapiaan seerumin terapeuttisilla lääkeainepitoisuuksilla oli vain osittainen. Asenapiinin lisääminen hoitoon liittäen hoitona paransi hoidon tehoa litium- tai valproaattimonoterapiaan verrattuna viikolla 3 (Youngin mania-asteikolla lähtötilanteen ja päätepisteen välillä tapahtuneen muutoksen pistearviot [95 %:n luottamusväli] LOCF-analyysissä käyttäen olivat -10,3 [-11,9; -8,8] asenapiinihoidolla ja -7,9 [-9,4; -6,4] lumelääkkeellä) ja viikolla 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] asenapiinihoidolla ja -9,3 [-11,8; -7,6] lumelääkkeellä).

#### Pediatriset potilaat

Asenapiinia ei ole tarkoitettu alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon (ks. kohta 4.2).

Sycrestin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdessä kolme viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla 403 lapsipotilaalla. Potilaista 302 sai Sycrestiä kiinteinä annoksina 2,5–10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Tutkimustulokset osoittivat, että kaikki kolme Sycrest-annosta paransivat Youngin mania-asteikolla (YMRS) saatua kokonaispistearvoa, mitattuna lähtötilanteen ja 21. päivän välisen muutoksen perusteella, tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lume. Pitkäaikaista tehoa ei voitu vahvistaa 50 viikkoa kestäneessä kontrolloimattomassa, avoimessa jatkotutkimuksessa. Lapsipotilailla tehdyissä tutkimuksissa havaitut, kliinisesti relevantit haittavaikutukset olivat yleensä samanlaisia kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa havaitut. Hoidon aiheuttamat haittavaikutukset painon nousuun ja plasman lipidiprofiiliin näyttivät kuitenkin olevan suuremmat kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

Sycrest-hoidon teho ei tullut esiin 8 viikkoa kestäneessä kiinteillä annoksilla tehdyssä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa, jossa oli mukana 306 nuorta 12–17-vuotiaista skitsofreniapotilasta, kun Sycrestiä annettiin 2,5 ja 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Lapsipotilailla tehdyissä Sycrest-tutkimuksissa käytettiin makuaineita sisältäviä resoribletteja. Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Sycrest-valmisteen käytöstä yhdelle tai useammalle pediatriselle potilasryhmälle tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Kun asenapiini annetaan kielen alle, se imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–1,5 tunnissa. Kielen alle annetun 5 mg asenapiiniannoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 35 %. Niellyn asenapiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on pieni (< 2 % suun kautta otettavan tablettilääkemuodon yhteydessä). Kun useita minuutteja (2 tai 5 minuuttia) asenapiinin annon jälkeen juotiin vettä, asenapiinialtistus pieneni (19 %, kun vesi juotiin 2 minuuttia asenapiinin annon jälkeen, ja 10 %, kun vesi juotiin 5 minuuttia asenapiinin annon jälkeen). Syömistä ja juomista on siksi vältettävä 10 minuutin ajan resoribletin ottamisen jälkeen (ks. kohta 4.2).



### Jakautuminen

Asenapiini jakaantuu nopeasti ja sen jakaantumistilavuus on suuri (noin 20–25 l/kg), mikä viittaa huomattavaan ekstravaskulaariseen jakaantumiseen. Asenapiini sitoutuu voimakkaasti (95 %) plasman proteiineihin, kuten albumiiniin ja alfa1-happamaan glykoproteiiniin.

### Biotransformaatio

Asenapiini metaboloituu laajasti. Asenapiinin pääasialliset metaboliareitit ovat suora glukuronidaatio (UGT1A4:n välityksellä) ja sytokromi P450 -isoentsyymien (pääasiassa CYP1A2:n, johon 2D6 ja 3A4 osallistuvat) välittämän oksidaation ja demetylaation välityksellä. Ihmisillä *in vivo* radioaktiivisesti merkityllä asenapiinilla tehdyssä tutkimuksessa, plasmassa vallitsevana esiintyvä lääkeaineen muoto oli asenapiinin N<sup>+</sup>-glukuronidi, muita olivat N-desmetyyliasenapiini, N-desmetyyliasenapiini-N-karbamoyyliglukuronidi ja vähäisemmässä määrin muuttumaton asenapiini. Sycrestin aktiivisuus on pääasiassa kantayhdisteestä peräisin.

Asenapiini on CYP2D6:n heikko estäjä. Asenapiini ei aiheuta viljellyissä ihmisen maksasoluissa CYP1A2- tai CYP3A4-aktiivisuuden induktiota. Asenapiinin samanaikaista käyttöä näiden metaboliareittien estäjien, indusoijien tai substraattien kanssa on tutkittu lukuisissa lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia selvittäneissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.5).

### Eliminaatio

Asenapiini on yhdiste, jonka puhdistuma on tehokas, ja sen puhdistuma on laskimoon tapahtuneen annon jälkeen 52 l/h. Massatasapainotutkimuksessa suurin osa radioaktiivisesta annoksesta oli havaittavissa virtsasta (noin 50 %) ja ulosteista (noin 40 %), ja vain pieni osa ulosteisiin erittyneestä määrästä (5–16 %) oli muuttumatonta yhdistettä. Aluksi esiintyvän nopeamman jakaantumisvaiheen jälkeen asenapiinin terminaalinen puoliintumisaika on noin 24 tuntia.

### Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

Kun annos suurennetaan 5 mg:sta 10 mg:aan kaksi kertaa vuorokaudessa (annos suurennetaan kaksinkertaiseksi), sekä altistus että huippupitoisuus suurenevät vähemmän kuin lineaarisesti (1,7-kertaisesti). Huippupitoisuudessa (C<sub>max</sub>) ja altistuksessa (AUC) havaittava vähäisempi kuin suhteessa annokseen oleva suureneminen saattaa olla yhteydessä kielen alle annetun valmisteen suun limakalvon kautta tapahtuvaan imeytymiseen liittyviin rajoituksiin.

Kaksi kertaa vuorokaudessa tapahtuvan annon yhteydessä vakaa tila saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa. Asenapiinin vakaan tilan farmakokineettiset ominaisuudet ovat yleisesti ottaen samankaltaiset kuin kerta-annoksen farmakokineettiset ominaisuudet.

### Farmakokinetiikka erityisryhmillä

#### *Maksan vajaatoiminta*

Asenapiinin farmakokinetiikka oli samankaltainen lievää (Child-Pugh A) tai keskivaikeaa (Child-Pugh B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkimuspotilailla sekä tutkimuspotilailla, joiden maksan toiminta oli normaali. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien tutkimuspotilaiden (Child-Pugh C), asenapiinialtistuksen havaittiin suurentuneen 7-kertaiseksi (ks. kohta 4.2).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Asenapiinin farmakokinetiikka oli 5 mg kerta-annoksen jälkeen samankaltainen tutkimuspotilailla, joilla oli eriasteista munuaisten vajaatoimintaa, ja potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Asenapiinin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla kreatiiniinipuhdistuma on alle 15 ml/minuutti, ei ole kokemusta.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden (65–85-vuotiaiden) altistus asenapiinille on noin 30 % suurempi kuin nuorempien aikuisten.

### *Pediatriset potilaat (lapset ja nuoret)*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin maustamattomia resoribletteja, annostasolla 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa asenapiinin farmakokinetiikka oli nuorilla potilailla (12–17-vuotiailla) samankaltainen kuin aikuisilla. Nuorille kaksi kertaa vuorokaudessa annettu 10 mg ei suurentanut altistusta verrattuna annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

Toisessa farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin makuaineita sisältäviä resoribletteja, annos 10 mg kaksi kertaa vuorokaudessa pediatrialle potilaille (10–17-vuotiaille) suurensi asenapiinialtistusta suunnilleen suoraan suhteessa annokseen verrattuna annokseen 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.

### *Sukupuoli*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei asenapiinin farmakokinetiikassa ole viitteitä sukupuoleen liittyvistä eroista.

### *Rotu*

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei todettu, että rodulla olisi kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia asenapiinin farmakokinetiikkaan.

### *Tupakointistatus*

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei tupakointi (CYP1A2:n induktori) vaikuta asenapiinin puhdistumaan. Tupakoinnilla ja samaan aikaan annettulla 5 mg:n kerta-annoksella kielen alle ei todettu vaikutusta asenapiinin farmakokinetiikkaan tämän selvittämiseen tähdänneessä tutkimuksessa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja koirilla tehdyt toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneet tutkimukset viittasivat pääasiassa annosta rajoittaviin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten sedaatioon. Lisäksi havaittiin prolaktiinivälitteisiä vaikutuksia maitorauhasiin ja kiimakierron häiriöitä. Suuret koirille suun kautta annetut annokset aiheuttivat maksatoksisuutta, jota ei havaittu pitkäkestoisien laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Asenapiinilla on jonkin verran affiniteettia melaniinia sisältäviin kudoksiin. Kokeissa *in vitro* ei kuitenkaan havaittu valotoksisuutta. Asenapiinia pitkäkestoisesti saaneiden koirien silmien histopatologisessa tutkimuksessa ei myöskään havaittu viitteitä silmätoksisuudesta, mikä osoittaa sen, ettei valotoksisuusvaaraa ole. Asenapiini ei osoittautunut genotoksiseksi tehdyssä koesarjassa. Rotilla ja hiirillä tehdyissä subkutaanisissa karsinogeenisuustutkimuksissa kasvainten ilmaantuvuuden ei havaittu suurentuneen. Prekliinisissä tutkimuksissa havaittiin vaikutuksia vain altistuksilla, joiden katsottiin olevan riittävästi ihmisen suurinta altistusta suurempia, mikä osoitti niiden merkityksen olevan kliinisen käytön kannalta vähäinen.

Asenapiini ei heikentänyt rottien fertiliteettiä eikä ollut teratogeeninen rotilla ja kaniineilla. Rotilla ja kaniineilla tehdyissä reproduktiotoksisuustutkimuksissa havaittiin alkiotoksisuutta. Asenapiini aiheutti lievää emoon kohdistunutta toksisuutta ja sikiön luuston kehityksen vähäistä viivästymistä. Kun tiineille kaniineille annettiin asenapiinia suun kautta organogeneesin aikana, tämä vaikutti haitallisesti painoon suurina annoksina annettuna (15 mg/kg kaksi kertaa vuorokaudessa). Tätä annosta käytettäessä sikiön paino laski. Kun asenapiinia annettiin tiineiden kaniinien laskimoon, ei havaittu viitteitä alkiotoksisuudesta. Rotilla havaittiin alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta (alkiokuolleisuuden lisääntymistä implantaation jälkeen, sikiön painon laskua, luutumisen viivästymistä), kun valmistetta annettiin organogeneesin tai koko tiineyden ajan suun kautta tai laskimoon. Valmistetta tiineyden ja laktation aikana saaneiden naarasrottien vastasyntyneiden poikasten kuolleisuuden havaittiin lisääntyneen. Tutkimuksessa, jossa poikaset siirrettiin toisen naaraan hoitoon (cross-fostering study), todettiin, että asenapiinista aiheutunut poikasten peri- ja postnataalikuolleisuus johtui pikemminkin poikasten elinkyvyn heikkenemisestä kuin emojen hoivakäyttäytymisen muutoksesta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Liivate  
Mannitoli (E 421)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.  
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/alumiinirepäisyliuskapakkaukset, jossa irti vedettävä suojakalvo. Pakkauksessa 20, 60 tai 100 resoriblettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1. syyskuuta 2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. toukokuuta 2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Schering-Plough Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (5 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sycrest 5 mg resoribletti  
asenapiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 5 mg asenapiinia (maleaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 resoriblettia  
60 resoriblettia  
100 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Repäisyliuska. Ei saa murskata, pureskella tai niellä.  
Pidä resoribletti kielen alla, kunnes se on sulanut.  
Älä syö tai juo 10 minuuttia resoribletin ottamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.



**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Sycrest 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (5 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sycrest 5 mg resoribletti  
asenapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

N.V. Organon

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO (10 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sycrest 10 mg resoribletti  
asenapiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi resoribletti sisältää 10 mg asenapiinia (maleaattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

20 resoriblettia  
60 resoriblettia  
100 resoriblettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Kielen alle.  
Repäisyliuska. Ei saa murskata, pureskella tai niellä.  
Pidä resoribletti kielen alla, kunnes se on sulanut.  
Älä syö tai juo 10 minuuttiin resoribletin ottamisen jälkeen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Sycrest 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS (10 mg)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sycrest 10 mg resoribletti  
asenapiini

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

N.V. Organon

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Sycrest 5 mg resoribletti Sycrest 10 mg resoribletti asenapiini**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Sycrest on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sycrest-valmistetta
3. Miten Sycrest-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sycrest-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Sycrest on ja mihin sitä käytetään**

Sycrestin vaikuttava aine on asenapiini. Tämä lääke kuuluu psykoosilääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään. Sycrest-valmistetta käytetään aikuisten tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien keskivaikeiden ja vaikeiden maniavaiheiden hoitoon. Psykoosilääkkeet vaikuttavat signaaleja hermosolujen välillä välittäviin kemiallisiin aineisiin (neurotransmittereihin). Aivojen sairaudet, kuten tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, saattavat liittyä aivojen tiettyjen kemiallisten aineiden, kuten dopamiinin ja serotoniinin, tasapainon häiriöihin ja nämä häiriöt saattavat aiheuttaa osan sinulla mahdollisesti esiintyvistä oireista. Ei tiedetä tarkoin, miten tämä lääke vaikuttaa, mutta sen oletetaan kuitenkin tasapainottavan näitä kemiallisia aineita.

Tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maniavaiheiden oireita ovat kiihtyneisyys, liiallinen energisyys, tavanomaista vähäisempi unen tarve, nopea puhe ja ajatuksenjuoksu ja toisinaan vaikea-asteinen ärtyisyys.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Sycrest-valmistetta**

##### **Älä ota Sycrest-valmistetta**

Jos olet allerginen asenapiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Sycrest-valmistetta.

Sycrest-valmistetta ei ole tutkittu iäkkäillä dementiapotilailla. Iäkkäillä dementiapotilailla, joita hoidetaan muilla samantyyppisillä lääkkeillä, aivohalvauksen tai kuoleman vaara saattaa olla suurentunut. Sycrest-valmistetta ei ole hyväksytty iäkkäiden dementiapotilaiden hoitoon, eikä sen käyttöä suositella tälle tietylle potilasryhmälle.

Sycrest saattaa aiheuttaa alhaista verenpainetta. Osalla potilaista saattaa esiintyä pyörtymisiä hoidon alkuvaiheessa, etenkin potilaan noustessa makuulta tai istuma-asennosta seisomaan. Tämä häviää tavallisesti itsestään, mutta jos näin ei käy, kerro siitä lääkärille. Annostasi voidaan joutua muuttamaan.

Asenapiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta, äkillistä verenpaineen laskua seisomaan noustessa, heitehuimausta ja muutoksia liikkumiskyvyssä ja tasapainossa, mitkä voivat johtaa kaatumiseen ja edelleen murtumiin tai muihin vammoihin. Potilaat, joilla on kaatumisriski, tulee arvioida ennen asenapiinin määräämistä.

### **Kerro lääkärille välittömästi, jos huomaat jotain seuraavista:**

- tahattomia kielen, suun tai kasvojen rytmisiä liikkeitä. Sycrest-hoidon lopettaminen voi olla tarpeen.
- kuume, vaikea lihasjäykkyys, hikoilu tai alentunut tajunnantaso (häiriö, jonka nimi on pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä). Välitön lääkehoito voi olla tarpeen.

Tarkista lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Sycrest-valmisteen ottamista:

- jos sinulla on todettu sairaus, jonka oireita ovat kohonnut ruumiinlämpö ja lihasjäykkyys (tunnetaan nimellä pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä).
- jos sinulla on joskus esiintynyt kielen tai kasvojen poikkeavia liikkeitä (tardiivi dyskinesia). Sinun on oltava tietoinen siitä, että tämäntyyppiset lääkkeet saattavat aiheuttaa kumpaakin näistä tiloista.
- jos sinulla on sydänsairaus tai käytät sydänlääkkeitä, jotka lisäävät matalan verenpaineen todennäköisyyttä
- jos sinulla on diabetes tai alttius sairastua diabetekseen
- jos sinulla on Parkinsonin tauti tai dementia
- jos sairastat epilepsiaa (sinulla on kouristuskohtauksia)
- jos sinulla on nielemisvaikeuksia (dysfagia)
- jos sinulla on vaikeita maksan toiminnan häiriöitä, älä ota Sycrest-valmistetta
- jos sinulla on elimistön lämmönsäätelyhäiriöitä
- jos sinulla on itsemurha-ajatuksia
- jos sinulla on poikkeuksellisen korkea veren prolaktiinipitoisuus (hyperprolaktinemia)

Kerro lääkärille, jos jokin edellä mainituista koskee sinua, koska hän saattaa muuttaa annostasi tai seurata tilaasi jonkin aikaa. Ota välittömästi lääkäriin yhteyttä myös, jos sinulle kehittyy jokin edellä mainituista tiloista tai tällainen tila pahenee Sycrest-hoidon aikana.

### **Lapset ja nuoret**

Sycrest-valmistetta ei suositella käytettävän alle 18-vuotiaille potilaille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Sycrest**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat vähentää tai lisätä Sycrestin tehoa.

Jos käytät muita lääkkeitä samanaikaisesti, ota Sycrest viimeisenä.

Kerro lääkärille, jos käytät masennuslääkkeitä (erityisesti fluvoksamiinia, paroksetiinia tai fluoksetiinia), koska tällöin saattaa olla tarpeen muuttaa Sycrestin tai masennuslääkkeen annosta.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä Parkinsonin tautiin (kuten levodopaa), koska tämä lääke saattaa vähentää niiden tehoa.

Koska Sycrest vaikuttaa lähinnä aivoihin, muut aivoihin mahdollisesti vaikuttavat lääkkeet (tai alkoholi) saattavat aiheuttaa haittaa aivotoimintaan kohdistuvan summavaikutuksen vuoksi.



Koska Sycrest voi laskea verenpainetta, sen käytössä muiden verenpainetta laskevien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.

### **Sycrest ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Älä syö tai juo 10 minuuttiin tämän lääkkeen ottamisen jälkeen.  
Sinun pitää välttää alkoholin juomista tämän lääkehoidon aikana.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä ota Sycrest-valmistetta raskauden aikana, ellei lääkärisi niin määrää. Jos käytät tätä lääkettä ja tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta, kysy lääkäriltä mahdollisimman pian, voitko jatkaa Sycrest-hoitoa.

Jos äiti on käyttänyt Sycrest-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esim. vapinaa, lihasten jäykkyyttä tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Älä imetä Sycrest-hoidon aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sycrest saattaa aiheuttaa uneliaisuutta tai sillä voi olla rauhoittava vaikutus. Varmista siis, ettei hoidolla ole vaikutuksia keskittymiskykyysi ja vireystasosi ennen kuin ajat autoa tai käytät koneita.

## **3. Miten Sycrest-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

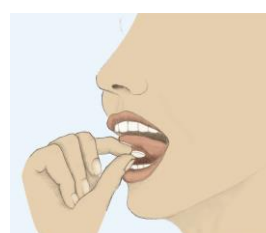
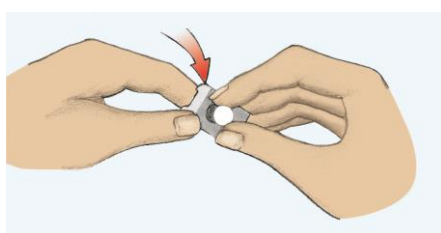
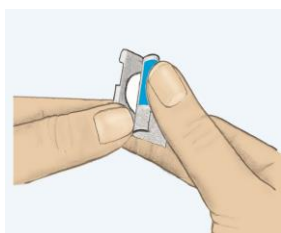
Suosittelun annos on yksi 5 mg:n tai 10 mg:n resoribletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Yksi annos otetaan aamuisin ja toinen annos otetaan iltaisin.

### **Käyttöohjeet**

Sycrest laitetaan kielen alle.

Sycrestin käyttö ei ole suotavaa, jos et pysty ottamaan tablettia alla kuvatulla tavalla. Jos et kykene ottamaan tätä lääkettä alla kuvatulla tavalla, hoito ei välttämättä tehoa sinuun.

- Ota resoribletti pois repäisyliuskapakkauksesta vasta juuri ennen kuin olet valmis ottamaan lääkkeesi.
- Koske resoriblettiin vain kuivin käsin.
- Älä paina resoriblettiä ulos tablettikuplasta. Älä leikkaa tai revi tablettiliuskaa.
- Vedä värillinen liuska irti (kuva 1).
- Ota resoribletti varovasti tablettikuplasta (kuva 2). Älä murskaa resoriblettiä.
- Varmistaaksesi lääkkeen imeytymisen mahdollisimman tehokkaasti, aseta resoribletti kielen alle ja odota, että se liukenee täysin (kuva 3). Resoribletti liukenee sylkeen muutamassa sekunnissa.
- Älä niele tai pureskele resoriblettiä.
- Älä syö tai juo 10 minuuttiin resoriblettin ottamisen jälkeen.



**Jos otat enemmän Sycrest-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liian monta Sycrest-resoriblettia, ota heti yhteyttä lääkäriin. Ota lääkepakkaus mukaasi. Yliannostustapauksessa saatat tuntea itsesi uneliaaksi tai väsyneeksi tai sinulla voi olla epänormaaleja kehon liikkeitä, ongelmia seistä tai kävellä, tunnet huimausta johtuen alhaisesta verenpaineesta tai tunnet itsesi kiihtyneeksi ja sekavaksi.

**Jos unohtat ottaa Sycrest-valmistetta**

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Jos unohtat ottaa yhden annoksen, ota seuraava annos tavanomaiseen tapaan. Jos unohtat ottaa kaksi tai useampia annoksia, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

**Jos lopetat Sycrest-valmisteen otton**

Jos lopetat Sycrest-valmisteen ottamisen, lääkkeen vaikutus häviää. Älä lopeta lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää, koska oireesi saattavat uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Tällä lääkkeellä on raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Hakeudu heti lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

- allergiset reaktiot (joihin liittyy yleensä yhdistelmä haittavaikutuksia kuten hengitys- tai nielemisvaikeus, kasvojen, huulien, kielen tai nielun turpoaminen, ihottuma, kutina tai nopea sydämen lyöntirytmi)
- äkillinen kehon lämpötilan nousu, johon liittyy hikoilu, nopea sydämensyke, vaikea lihasten jäykkyys, sekavuus, verenpaineen vaihtelu, mikä saattaa johtaa koomaan
- kouristukset, kouristuskohtaukset tai kohtaukset
- pyörtyminen
- kaatumiset, jotka voivat johtua yhdestä tai useammasta haittavaikutuksesta, esim. uneliaisuudesta, äkillisestä verenpaineen laskusta seisomaan noustessa, heitehuimauksesta tai liikkumiskyvyn tai tasapainon muutoksista.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy:

- merkkejä veren sokeriarvojen kohoamisesta, kuten kova jano, nälkä tai runsas virtsaaminen, heikkouden tunne tai diabeteksen paheneminen
- kielen matomaisia liikkeitä tai muita hallitsemattomia liikkeitä kielessä, suussa, poskissa tai leuassa, jotka voivat edetä käsiin ja jalkoihin

Muita tällä lääkkeellä raportoituja haittavaikutuksia:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (useammin kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- ahdistuneisuus
- uneliaisuus

**Yleiset haittavaikutukset** (harvemmin kuin 1 potilaalla kymmenestä)

- painon nousu
- ruokahalun lisääntyminen
- hitaat tai pitkittyneet lihassupistukset
- rauhattomuus
- tahattomat lihassupistukset
- liikkeiden hitaus, vapina

- väsymys
- rauhoittava vaikutus
- heitehuimaus
- pahoinvointi
- muutos makuaistissa
- suun tai kielen tunnottomuus
- lisääntynyt syljen erityys (kuolaaminen)
- lihasten kireys
- uupumus
- kohonneet maksan proteiiniarvot

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (harvemmin kuin 1 potilaalla sadasta)

- epänormaalit lihasliikkeet: joukko oireita, joita kutsutaan ekstrapyramidaalioireiksi. Niihin voi kuulua yksi tai useampi seuraavista: lihasten, kielen tai leuan epänormaalit liikkeet, hitaat tai pitkittyneet lihassupistukset, lihaskouristukset, vapina, silmien epänormaalit liikkeet, tahattomat lihassupistukset, liikkeiden hitaus tai rauhottomuus
- epämiellyttävät tuntemukset jaloissa (kutsutaan myös levottomat jalat -oireyhtymäksi)
- ongelmat puheessa
- epänormaalin hidas tai nopea sydämen lyöntirytmäisyys
- sydämen keskiosan johtumiskatkos
- epänormaali elektrokardiogrammi (sydämen QT-ajan pidentyminen)
- matala verenpaine seistessä
- matala verenpaine
- pistely kielessä tai suussa
- turvotus tai kipu kielessä
- nielemisvaikeudet
- suun haavaumat, arkuus, punoitus, turvotus ja rakkulat
- seksuaalinen toimintahäiriö
- säännöllisten kuukautisten puute

**Harvinaiset haittavaikutukset** (harvemmin kuin 1 potilaalla tuhannesta)

- muutos valkosolujen määrässä
- näön tarkentamisen vaikeus
- keuhkoveritulppa, joka aiheuttaa rintakipua ja hengitysvaikeuksia
- lihassairaus, johon liittyy selittämätöntä kipua ja särkyä
- rintojen suureneminen miehillä
- maidon tai nesteiden erittyminen rinnasta

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Sycrest-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Sycrest sisältää

- Vaikuttava aine on asenapiini.
- Yksi 5 mg:n Sycrest-resoribletti sisältää 5 mg asenapiinia.
- Yksi 10 mg:n Sycrest-resoribletti sisältää 10 mg asenapiinia.
- Tarkka määrä on mainittu Sycrest-resoriblettipakkauksessa.
- Muut aineet ovat liivate ja mannitoli (E 421).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

5 mg:n resoribletti on pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty ”5”.

10 mg:n resoribletti on pyöreä, valkoinen tai luonnonvalkoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on merkitty ”10”.

Resoribletit on saatavana 10 tabletin repäisyliuskoissa, joissa on irti vedettävä suojakalvo. Pakkaus sisältää 20, 60 tai 100 resoriblettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Schering-Plough Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Lietuva

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Organon Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 3336407  
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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Organon Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 263 28 65  
medizin-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  
info.romania@organon.com

**Slovenija**

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 300 10 80  
info.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 (Ireland) Limited  
Tel: +353 15828260  
medinfo.ROI@organon.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.