

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sycrest 5 mg poliežuvinės tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 5 mg azenapino (maleato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Poliežuvinė tabletė

Baltos arba beveik baltos spalvos apvali poliežuvinė tabletė su užrašu „5“ vienoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų, susijusių su I tipo bipoliniu sutrikimu, gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Sycrest monoterapijos dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Viena dozė vartojama ryte, kita – vakare. Dozę galima padidinti iki po 10 mg du kartus per parą remiantis individualiu klinikiniu atsaku ir toleravimu (žr. 5.1 skyrių). Derinant su kitu vaistiniu preparatu, rekomenduojama pradinė dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Priklausomai nuo individualaus paciento klinikinio atsako ir tolerancijos, dozė gali būti didinama iki po 10 mg du kartus per parą.

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams Sycrest reikia skirti atsargiai. Duomenų apie veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams trūksta. Turimi farmakokinetikos duomenys yra aprašyti 5.2 skyriuje.

##### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, kai kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min., gydymo azenapinu patirties nėra.

##### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvo laipsnio kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Padidėjusio azenapino kiekio kraujo plazmoje galimybė negali būti atmesta kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasė), todėl jiems azenapiną skirti reikia atsargiai. Tiriamųjų, kuriems kepenų veikla buvo labai sutrikusi (C klasės pagal *Child-Pugh*), organizme buvo stebėta 7 kartus didesnė ekspozicija azenapinu. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, Sycrest vartoti nerekomenduojama.

##### *Vaikų populiacija*

Su vaikais (nuo 10 iki 17 metų amžiaus), kuriems pasireiškė su I tipo bipoliniu sutrikimu susiję manijos ar mišrūs epizodai, buvo atlikti farmakokinetikos bei trumpalaikis veiksmingumo ir saugumo

klinikiniai tyrimai. Sycrest ilgalaikio vartojimo saugumas šioje populiacijoje buvo tirtas 50 savaičių trukmės, atviro, nekontroliuoto tęstinio tyrimo metu. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

Tabletę iš lizdinės plokštelės reikia išimti tik tada, kai ją ketinama vartoti. Tabletę galima liesti tik sausomis rankomis. Tabletės negalima išspausti iš pakuotės. Pakuotės negalima pjauti ar plėšti. Tabletė švelniai išimama nulupus spalvotą etiketę. Tabletės negalima traiškyti.

Norint užtikrinti optimalią absorbciją, Sycrest poliežuvinės tabletės turi būti dedamos po liežuviumi. Jos turi visiškai ištirpti. Seilėse tabletė ištirps per keletą sekundžių. Sycrest poliežuvinių tablečių negalima kramtyti ar praryti. Rekomenduojama po suvartojimo 10 minučių nevalgyti ir negerti.

Kai vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, Sycrest reikia vartoti paskutinį.

Sycrest nepatariama gydyti pacientų, kurie negali vartoti vaistinio preparato taip, kaip nurodyta, nes nuryto azenapino biologinis prieinamumas yra mažas (< 2 % per burną vartojamų tablečių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Senyvi pacientai, sergantys su demencija susijusia psichoze

Senyviems pacientams, sergantiems su demencija susijusia psichoze ir gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais, padidėja mirties rizika.

Sycrest nėra patvirtintas pacientų, sergančių su demencija susijusia psichoze, gydymui, būtent šiai pacientų grupei jo vartoti nerekomenduojama.

#### Piktybinis neuroleptinis sindromas

Vartojant antipsichozinius vaistinius preparatus, įskaitant azenapiną, gali atsirasti piktybinis neuroleptinis sindromas (PNS), pasireiškiantis karščiavimu, raumenų sąstingiu, autonominės sistemos nestabilumu, sąmonės sutrikimu ir padidėjusia serumo kreatinfosfokinazės koncentracija. Papildomi klinikiniai požymiai gali būti mioglobulinurija (rbdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas.

Pasireiškus PNS požymiams, Sycrest vartojimą reikia nutraukti.

#### Traukuliai

Klinikinių tyrimų metu vartojant azenapiną retkarčiais užfiksuota traukulių atvejų. Todėl Sycrest turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių arba yra su traukuliais susijusių būklių.

#### Savižudybės

Sergant psichine liga ir bipoliniu sutrikimu, galimas polinkis į savižudybę. Esant didelei savižudybės rizikai, reikia atidžiai stebėti gydomus pacientus.

#### Ortostatinė hipotenzija

Azenapinas gali sukelti ortostatinę hipotenziją ir sinkopę, ypač ankstyvame gydymo etape. Greičiausiai tai yra susiję su jo alfa 1 adrenerginio antagonistu savybėmis. Ortostatinės hipotenzijos atsiradimo rizika ypač didelė senyviems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gydant Sycrest retkarčiais pasireiškė sinkopės. Sycrest reikia atsargiai skirti senyviems pacientams ir pacientams, kuriems diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos (pvz., širdies nepakankamumas,

miokardo infarktas ar išemija, laidumo sutrikimai), smegenų kraujagyslių ligos arba būklės, skatinančios hipotenzijos pasireiškimą (pvz., dehidracija ir hipovolemija).

#### Vėlyvoji diskinezija

Vaistiniai preparatai, kurie turi dopamino receptorių antagonistinių savybių, gali sukelti vėlyvąją diskineziją, kuri pasireiškia ritmiškais nevalingais, daugiausia liežuvio ir (arba) veido raumenų, judesiais. Klinikinių tyrimų metu gydant azenapinu, retkarčiais pasireiškė vėlyvoji diskinezija. Ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimas yra vėlyvosios diskinezijos rizikos veiksnys. Jei gydant Sycrest pacientui pasireiškia vėlyvoji diskinezija, reikia svarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

#### Hiperprolaktinemija

Kai kuriems pacientams vartojant Sycrest buvo nustatytas prolaktino koncentracijos padidėjimas. Atliekant klinikinius tyrimus pranešta apie keletą nepageidaujamų reakcijų, susijusių su nenormalia prolaktino koncentracija.

#### QT intervalas

Kliniškai reikšmingas QT intervalo pailgėjimas nėra siejamas su azenapino vartojimu. Sycrest reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos arba šeimos anamnezėje yra QT intervalo pailgėjimo atvejų, taip pat jei vaistinis preparatas derinamas su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QT intervalą.

#### Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Gydomiems azenapinu pacientams retkarčiais gali pasireikšti hiperglikemija arba pasunkėti prieš gydymą buvęs diabetas. Yra sunku nustatyti ryšį tarp atipinių antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimo ir gliukozės apykaitos sutrikimų dėl šizofrenija arba bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų padidėjusios rizikos susirgti cukriniu diabetu bei dėl didėjančio cukrinio diabeto dažnio bendrojoje populiacijoje. Pacientus, sergančius cukriniu diabetu, ir tuos asmenis, kuriems yra padidėjusi cukrinio diabeto išsivystymo rizika, rekomenduojama atitinkamai stebėti.

#### Disfagija

Su gydymu aptipsichoziniais vaistiniais preparatais siejama sutrikusi stemplės motorika ir aspiracija. Pacientus gydant Sycrest retkarčiais pranešta apie disfagijos atvejus.

#### Kūno temperatūros reguliavimas

Su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu siejamas organizmo nesugebėjimas sumažinti bazinę kūno temperatūrą. Klinikinių tyrimų su azenapinu metu nustatyta, kad jo vartojimas nesukelia kliniškai reikšmingo kūno temperatūros reguliavimo sutrikimo. Skiriant Sycrest pacientams, kurie būna situacijose, galinčiose turėti įtakos bazinės kūno temperatūros padidėjimui, pvz., aktyviai sportuojantiems, esantiems itin dideliame karštyje, kartu vartojantiems anticholinerginius vaistinius preparatus ar linkusiams į dehidraciją, rekomenduojama atitinkama priežiūra.

#### Pacientai, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (*Child-Pugh C* klasė), buvo nustatyta 7 kartus padidėjusi azenapino ekspozicija. Todėl vartoti Sycrest tokiems pacientams nerekomenduojama.

#### Parkinsono liga ir Lewy kūnelių demencija

Gydytojai, skirdami Sycrest pacientams, sergantiems Parkinsono liga ar Lewy kūnelių demencija, turi įvertinti rizikos ir naudos santykį, nes abiem pacientų grupėms gali būti padidėjusi piktybinio neuroleptinio sindromo atsiradimo rizika bei padidėjęs jautrumas antipsichoziniams vaistiniams preparatams. Toks jautrumo padidėjimas gali pasireikšti sumišimu, pojūčių susilpnėjimu, su padėtimi susijusiu nestabilumu, lemiančiu dažnus pargriuvimus, taip pat ekstrapiramidiniais simptomais.

#### Pargriuvimai

Azenapinas gali sukelti nepageidaujamą poveikį (pavyzdžiui, somnolenciją, ortostatinę hipotenziją, svaigulį ir ekstrapiramidinių simptomų), dėl kurio pacientas gali pargriūti ir dėl to patirti kaulų lūžių ar kitokių traumų. Pacientus, kuriems kyla pavojus pargriūti, reikia ištirti prieš skiriant azenapino.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dėl pirminio poveikio centrinei nervų sistemai (CNS) (žr. 4.8 skyrių) azenapiną reikėtų atsargiai vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais. Gydantis Sycrest, pacientams rekomenduojama nevartoti alkoholio.

### Kitų vaistinių preparatų įtaka Sycrest veikimui

Azenapinas daugiausia skaidomas tiesioginio gliukuroninimo UGT1A4 ir oksidacinio metabolizmo citochromo P450 izofermentais (daugiausia CYP1A2) būdais. Buvo tirti potencialūs keletas šių fermentų inhibitorių bei induktorių poveikiai azenapino farmakokinetikai, būtent fluvoksamino (CYP1A2 inhibitorius), paroksetino (CYP2D6 inhibitorius), imipramino (CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorius), cimetidino (CYP3A4/2D6/1A2 inhibitorius), karbamazepino (CYP3A4/1A2 induktorius) ir valproato (UGT inhibitorius). Išskyrus fluvoksaminą, kiti vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingų azenapino farmakokinetikos pokyčių nesukėlė.

Skiriant vienkartinę azenapino 5 mg dozę ir po 25 mg fluvoksamino du kartus per parą, azenapino AUC rodiklis padidėjo 29 %. Visa fluvoksamino terapinė dozė turėtų dar labiau padidinti azenapino koncentraciją kraujo plazmoje. Dėl šios priežasties reikia atsargiai derinti azenapino ir fluvoksamino vartojimą.

### Sycrest įtaka kitiems vaistiniams preparatams

Dėl savo alfa 1 adrenerginio antagonizmo savybių ir galimybės sukelti ortostatinę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių) Sycrest gali sustiprinti tam tikrų priešhipertenzinių vaistinių preparatų veikimą.

Azenapinas gali slopinti levodopos ir dopamino agonistų poveikį. Jeigu minėtus vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, turi būti skiriamos mažiausios abiejų vaistinių preparatų dozės.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad azenapinas menkai slopina CYP2D6. Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, kuriuose buvo vertinamas slopinamasis azenapino poveikis CYP2D6, rezultatai yra tokie:

- Sveikiems asmenims, vartojusiems dekstrometorfano ir azenapino derinį, buvo matuojamas dekstrofano / dekstrometorfano (DX/DM), kaip CYP2D6 aktyvumo žymens, santykis. Gydymas azenapinu po 5 mg du kartus per parą parodė, kad CYP2D6 yra inhibuojamas, nes DX/DM santykis sumažėjo iki 0,43. To paties tyrimo metu gydant paroksetinu 20 mg kartą per parą, DX/DM santykis sumažėjo iki 0,032.
- Kito tyrimo metu buvo nustatyta, kad vienkartinių 75 mg imipramino ir 5 mg azenapino dozių derinys neturėjo įtakos metabolito dezipramino (tai CYP2D6 substratas) koncentracijai plazmoje.
- Gydant po 5 mg azenapino du kartus per parą ir kartu pavartojus vienkartinę 20 mg paroksetino dozę (CYP2D6 substratas ir inhibitorius), 15 sveikų vyriškos lyties asmenų beveik 2 kartus padidėjo paroksetino ekspozicija.

*In vivo* azenapinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Nepaisant to, azenapinas gali skatinti paroksetino inhibicines savybes savo metabolizmo atžvilgiu.

Dėl to Sycrest turi būti atsargiai derinamas su vaistiniais preparatais, kurie kartu yra CYP2D6 substratai ir inhibitoriai.

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie Sycrest vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais azenapino teratogeninio poveikio neparodė, tačiau nustatytas toksinis poveikis patelei ir embrionui (žr. 5.3 skyrių).

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant Sycrest), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo sutrikimo ir ap sunkinto žindymo atvejus naujagimiams. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

Sycrest nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė reikalauja gydymo azenapinu ir tik tada, kai laukiama gydymo nauda yra didesnė už galimą žalą vaisiui.

#### Žindymas

Azenapinas laktacijos laikotarpiu išsiskiria į žiurkių pieną. Nėra žinoma, ar azenapinas bei jo metabolitai išskiriami su žindyvės pienu. Gydymo Sycrest metu žindymą reikia nutraukti.

#### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Azenapinas gali sukelti mieguistumą ir slopinimą. Todėl pacientai turi būti perspėti susilaikyti nuo vairavimo ir mechanizmų valdymo iki jie bus tikri, kad gydymas Sycrest nesukelia jiems nepageidaujamo poveikio.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėtos su azenapino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (toliau – NRV) buvo mieguistumas ir nerimas. Yra pastebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų. Kitos sunkios NRV išsamiau aprašytos 4.4 skyriuje.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su azenapino vartojimu susijusios NRV yra nurodytos toliau esančioje lentelėje. Joje vadovaujamasi iš klinikinių tyrimų ir (arba) vaistą vartojant jam esant rinkoje gautais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas.

Visi nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Alerginės reakcijos		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Padidėjęs kūno svoris* Padidėjęs apetitas	Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai	Nerimas				

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas	Distonija Akatizija Diskinezija Parkinsonizmas Sedacija Galvos svaigimas Disgeuzija	Alpimas Traukuliai Ekstrapiramidinis sutrikimas Dizartrijs Neramių kojų sindromas	Piktybinis neuroleptinis sindromas	
Akių sutrikimai				Akomodacijos sutrikimas	
Širdies sutrikimai			Sinusinė bradikardija Hiso pluošto kojų blokada QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje Sinusinė tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai			Ortostatinė hipotenzija Hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Plaučių embolija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Burnos hipestezija Pykinimas Seilių hipersekrecija	Liežuvio tinimas Disfagija Liežuvio skausmas Parestezijos burnoje Burnos gleivinės pažaidos (opelės, pūslelės ir uždegimas)		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos					Pargriuvimai*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų rigidiškumas		Rabdomiolizė	
Būklės nėštumo, pogimdyminių ir perinatalinių laikotarpiu					Naujagimių vaisto vartojimo nutraukimo sindromas (žr. 4.6 skyrių)

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Lytinė disfunkcija Amenorėja	Ginekomastija Galaktorėja	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis			

\* Žr. poskyrį „Pargriuvimai“ toliau.

### Tam tikrų nepageidaujamų poveikių aprašymas

#### *Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)*

Klinikinių tyrimų metu ekstrapiramidiniai simptomai dažniau pasireiškė azenapinu gydytiems pacientams negu placebo grupėje (15,4 % ir 11,0 %).

Trumpalaikiai (6 savaitių) šizofrenijos tyrimai parodė, kad azenapiną vartojusiems pacientams egzistuoja nuo dozės priklausantis ryšys su akatizijos išsivystymu, be to, didinant dozę didėjo ir polinkis dažniau pasireikšti parkinsonizmui.

Remiantis nedidelės apimties farmakokinetikos tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydymo azenapinu pradžioje distonijai vaikai yra jautresni, jeigu nesilaikoma laipsniško dozės didinimo grafiko (žr. 5.2 skyrių). Pediatrinių klinikinių tyrimų metu taikant laipsnišką dozės didinimą distonijos dažnis buvo panašus į pasireiškusių klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams.

#### *Kūno svorio padidėjimas*

Apibendrinti trumpalaikių ir ilgalaikių šizofrenijos ir bipolinio sutrikimo manijos epizodų tyrimų su suaugusiaisiais duomenys parodė, kad vidutinis kūno svorio pokytis vartojant azenapiną yra 0,8 kg. Trumpalaikių šizofrenijos tyrimų metu kliniškai reikšmingas svorio padidėjimas ( $\geq 7$  % tyrimo pabaigoje lyginant su pradiniu lygiu) pasireiškė 5,3 % azenapinu ir 2,3 % placebo gydytų pacientų. Trumpalaikių, kintamos dozės skyrimo bipolinio sutrikimo manijos epizodų klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas svorio padidėjimas ( $\geq 7$  % tyrimo pabaigoje lyginant su pradiniu lygiu) pasireiškė 6,5 % azenapinu ir 0,6 % placebo gydytų pacientų.

3 savaitių trukmės, placebo kontroliuoto, atsitiktinių imčių, fiksuotos dozės veiksmingumo ir saugumo klinikinio tyrimo su vaikais nuo 10 iki 17 metų amžiaus, sergančiais I tipo bipoliniu sutrikimu, metu vidutinis kūno svorio pokytis nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki vertinamosios baigties įvertinimo momento, lyginant placebo ir azenapino dozes po 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg du kartus per parą, buvo, atitinkamai, 0,48, 1,72, 1,62 ir 1,44 kg. Tiriamųjų, kurių kūno svorio padidėjimas buvo kliniškai reikšmingas (kūno svorio padidėjimas nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki 21-osios dienos 7 % ir daugiau), procentinė dalis azenapino po 2,5 mg du kartus per parą dozės grupėje buvo 14,1 %, azenapino po 5 mg du kartus per parą – 8,9 %, o azenapino po 10 mg du kartus per parą – 9,2 %, palyginus su 1,1 % pacientų placebo grupėje. Ilgalaikio tęstinio (50 savaitių trukmės) tyrimo metu kūno svoris kliniškai reikšmingai (t. y., vertinamosios baigties įvertinimo momentu kūno svoris buvo padidėjęs  $\geq 7$  %) padidėjo 34,8 % tiriamųjų. Bendras vidutinis (SN) kūno svorio padidėjimas šio tyrimo vertinamosios baigties įvertinimo momentu buvo 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatinė hipotenzija*

Ortostatinė hipotenzija senyviems pacientams pasireiškė 4,1 % atvejų, lyginant su 0,3 % dažniu bendrajai 2/3 fazės tyrimų tiriamųjų populiacijai.

#### *Pargriuvimai*

Pacientas gali pargriūti dėl vieno ar kelių iš šių nepageidaujamų reiškinių: somnolencijos, ortostatinės hipotenzijos, svaigulio, ekstrapiramidinių simptomų.



### *Kepenų fermentai*

Praeinantys, besimptomiai kepenų transaminazių, alanino transferazės (ALT), aspartato transferazės (AST) kiekio padidėjimai pasitaikė dažnai, ypač gydymo pradžioje.

### *Kiti duomenys*

Azenapinu gydytiems pacientams pasireiškė galvos smegenų kraujotakos sutrikimų, tačiau šių sutrikimų pasireiškimo dažnis nėra didesnis už tikėtiną dažnį suaugusiems 18-65 metų amžiaus asmenims.

Azenapinas turi anestetikų savybių. Burnos hipestezija bei burnos parestezija gali pasireikšti iš karto po pavartojimo ir paprastai praeina per 1 valandą.

Po vaistinio preparato registracijos azenapinu gydytiems pacientams buvo pastebėti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atvejai, įskaitant anafilaksines ar anafilaktoidines reakcijas, angioneurozinę edemą, liežuvio patinimą ir gerklės patinimą (ryklės edemą).

### *Vaikų populiacija*

Azenapinas nėra skirtas vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams gydyti (žr 4.2 skyrių).

Bipolinio sutrikimo ir šizofrenijos klinikinių tyrimų su vaikais metu nustatyti kliniškai reikšmingi nepageidaujami poveikiai buvo panašūs į stebėtus suaugusiems pacientams bipolinio sutrikimo ir šizofrenijos klinikinių tyrimų metu.

Dažniausios (pasireiškusios  $\geq 5\%$  pacientų ir ne mažiau kaip du kartus dažniau nei vartojant placebą) nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos I tipo bipoliniu sutrikimu sirgusiems vaikams, buvo somnolencija, sedacija, galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas, burnos hipestezija, burnos parestezija, pykinimas, apetito padidėjimas, nuovargis ir kūno svorio padidėjimas (žiūrėkite anksčiau poskyrį *Kūno svorio padidėjimas*).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios  $\geq 5\%$  pacientų ir ne mažiau kaip du kartus dažniau nei vartojant placebą), pastebėtos šizofrenija sirgusiems vaikams, buvo somnolencija, sedacija, akatizija, svaigulys ir burnos hipestezija. Kūno svorio padidėjimas  $\geq 7\%$  (nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki vertinamosios baigties įvertinimo momento), lyginant su placebo grupe (3,1%), statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytas Sycrest po 2,5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (9,5%) ir Sycrest po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (13,1%).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Azenapino vartojimo programoje apie perdozavimą buvo pranešama keletą kartų. Apskaičiuotos viršytos dozės, apie kurias pranešta, buvo nuo 15 iki 400 mg. Daugeliu atvejų neaišku, ar azenapinas buvo vartotas po liežuvio. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo sujaudinimas ir sumišimas, akatizija, burnos ir veido distonija, slopinimas ir asimptominiai EKG pokyčiai (bradikardija, supraventrikuliniai kompleksai, intraskilvelinio laidumo sutrikimai).

Specifinės informacijos apie Sycrest perdozavimo gydymą nėra. Nėra specifinio Sycrest priešnuodžio. Tokiu atveju reikėtų svarstyti keleto vaistinių priemonių vartojimą. Būtinai širdies ir kraujagyslių sistemos stebėjimas, siekiant nustatyti galimą aritmiją. Perdozavimo gydymas turi būti grindžiamas palaikomąja terapija, užtikrinant tinkamą oksigenaciją, ventilaciją ir simptominių gydymą. Hipotenzija ir kraujotakos kolapsas gydomi atitinkamomis priemonėmis, tokiomis kaip intraveniniai skysčiai ir (arba) simpatomimetiniai vaistiniai preparatai (epinefrino ir dopamino vartoti negalima, nes beta

receptorių stimulatoriai gali pabloginti hipotenziją, susijusią su Sycrest sukelta alfa receptorių blokada). Jei atsiranda sunkių ekstrapiramidinių simptomų, reikia vartoti anticholinerginius vaistinius preparatus. Kol pacientas pasveiks, jį reikia atidžiai stebėti.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, antipsichoziniai preparatai, ATC kodas – N05AH05.

#### Veikimo mechanizmas

Azenapino veikimo mechanizmas nėra visiškai žinomas. Tačiau, vadovaujantis receptorių farmakologija, manoma, kad azenapino poveikio efektyvumas yra susijęs su jungtiniu antagonistiniu poveikiu D2 ir 5-HT<sub>2A</sub> receptoriams. Klinikinio azenapino poveikio pasireiškimui gali turėti įtakos ir poveikis kitiems receptoriams, pvz., 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> ir alfa-2 adrenerginiams receptoriams.

#### Farmakodinaminis poveikis

Azenapinui yra būdingas didelis afinitetas serotonino 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> ir 5-HT<sub>7</sub> receptoriams, dopamino D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> ir D<sub>1</sub> receptoriams, alfa-1 ir alfa-2-adrenerginiams receptoriams, histamino H<sub>1</sub> receptoriams bei vidutinio dydžio afinitetas H<sub>2</sub> receptoriams. *In vitro* tyrimų metu azenapinas veikia kaip minėtų receptorių antagonistas. Pastebimo afiniteto muskarininiais cholinerginiams receptoriams azenapinas neturi.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Klinikinis veiksmingumas gydant I tipo bipolinį sutrikimą*

Azenapino efektyvumas gydant I tipo bipolinio sutrikimo manijos ar mišrius epizodus, su psichozės simptomais ar be jų (pagal DSM-IV klasifikaciją), buvo vertinamas atliekant du panašiai suplanuotus 3 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklaus, kintamos dozės skyrimo, placebo ir veikliuolu preparatu (olanzapinu) kontroliuotus monoterapijos tyrimus, kuriuose, atitinkamai, dalyvavo 488 ir 489 pacientai. Visi pacientai atitiko I tipo bipolinio sutrikimo, esamo manijos (DSM-IV 296.4x) ar mišraus (DSM-IV 296.6x) epizodo Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo 4-to leidimo (DSM-IV) diagnostikos kriterijus bei atrankos metu jų pradinis lygmuo Jaunų asmenų manijos įvertinimo skalėje (Y-MRS) buvo  $\geq 20$  balų. Pacientai, kuriems epizodai dažnai keitėsi, tyrime nedalyvavo. Azenapinas buvo gerokai efektyvesnis už placebo mažinant manijos simptomus 3 savaites. YMRS įvertintas pokytis [95 % PI] nuo pradinio lygmens iki galutinio, naudojant LOCF analizę dviejų klinikinių tyrimų metu buvo šis:

-11,5 [-13,0, -10,0] azenapino lyginant su -7,8 [-10,0, -5,6] placebo ir

-10,8 [-12,3, -9,3] azenapino lyginant su -5,5 [-7,5, -3,5] placebo.

Statistiškai patikimas skirtumas tarp azenapino ir placebo poveikio buvo matomas nuo antros dienos.

Dviejų pagrindinių 3 savaičių trukmės tyrimų pacientai buvo toliau tirti pratęsus tyrimą dar 9 savaites. Šio tyrimo metu įrodyta, kad poveikis išliko viso epizodo metu, po 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių pacientų gydymo.

Pagrindinė veiksmingumo hipotezė buvo patvirtinta vieno dvigubai aklo, fiksuotos dozės, lygiagrečių grupių, 3 savaičių trukmės, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 367 I tipo bipoliniu sutrikimu sirgę ir ūminį manijos ar mišrų epizodą patiriantys pacientai, iš kurių 126 gavo placebo, 122 buvo gydyti azenapino po 5 mg du kartus per parą, o 119 - azenapino po 10 mg du kartus per parą dozėmis. Abi azenapino dozės (po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą) buvo pranašesnės už placebo, o Y-MRS bendrojo balo pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos, palyginus su placebo, statistiškai reikšmingai pagerėjo. Remiantis LOCF analize, apėmusia visus gydytus pacientus, Y-MRS bendrojo balo vidutinio pokyčio nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos mažiausių kvadratų (MK) skirtumas tarp azenapino po 5 mg du kartus per parą ir placebo grupių buvo -3,1 punkto (95 % PI [-5,7, -0,5]; p reikšmė = 0,0183). Y-MRS bendrojo balo

vidutinio pokyčio nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos MK skirtumas tarp azenapino po 10 mg du kartus per parą ir placebo grupių buvo -3,0 punkto (95 % PI [-5,6, -0,4]; p reikšmė = 0,0244). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp azenapino ir placebo buvo stebėtas jau 2-ąją dieną. Šio trumpalaikio, fiksuotos dozės, kontroliuoto klinikinio tyrimo metu pridėtinės naudos vartojant po 10 mg du kartus per parą dozę, palyginus su po 5 mg du kartus per parą vartojama doze, įrodymų negauta.

Atliktas 12 savaičių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 326 pacientai, sergantys I tipo bipoliniu sutrikimu su psichozės elementais ar be jų, kuriems pasireiškė manijos arba mišrūs epizodai. Šiems pacientams 2 savaičių trukmės monoterapinis gydymas ličiu ar valproatu, kai buvo pasiektos terapinės serumo koncentracijos, buvo efektyvus tik iš dalies, bet, pridėjus azenapiną kaip papildomą vaistinį preparatą, gydymo veiksmingumas mažinant manijos simptomus, lyginant su ličio ar valproato monoterapija, padidėjo jau 3-ią savaitę (YMRS įvertintas pokytis [95 % PI] nuo pradinio lygmens iki galutinio, naudojant LOCF analizę buvo: -10,3 [-11,9, -8,8] azenapino lyginant su -7,9 [-9,4, -6,4] placebo) ir 12-ą savaitę (-12,7 [-14,5, -10,9] azenapino lyginant su -9,3 [-11,8, -7,6] placebo).

### Vaikų populiacija

Azenapinas nėra skirtas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Sycrest saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti I tipo bipoliniu sutrikimu sirgusiems 403 vaikams, dalyvavusiems viename 3 savaičių trukmės, placebo kontroliuotame, dvigubai aklame klinikiniam tyrimo, iš kurių 302 pacientai vartojo Sycrest fiksuotomis nuo po 2,5 mg iki po 10 mg dozėmis du kartus per parą. Tyrimo rezultatai parodė, kad visos trys Sycrest dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebo pagerinant *Young Mania Rating Scale (YMRS)* skalės bendrąjį įvertinimo balą, skaičiuojant jo pokytį nuo buvusiojo prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios tyrimo dienos. 50 savaičių trukmės, nekontroliuoto, atviro tęstinio tyrimo metu ilgalaikis veiksmingumas negalėjo būti nustatytas. Klinikinių tyrimų su vaikais metu nustatytos kliniškai svarbios nepageidaujamos reakcijos įprastai buvo panašios į stebėtasias klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu. Vis dėlto pasirodė, kad nepageidaujami gydymo poveikiai kūno svorio didėjimui ir plazmos lipidų sudėčiai yra didesni už poveikius stebėtus suaugusiųjų tyrimų metu.

8 savaičių trukmės placebo kontroliuoto, dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, fiksuotos dozės klinikinio tyrimo su 306 šizofrenija sirgusiais paaugliais pacientais nuo 12 iki 17 metų amžiaus metu Sycrest po 2,5 mg ir 5 mg dozių du kartus per parą veiksmingumas nebuvo įrodytas.

Sycrest klinikiniai tyrimai su vaikais buvo atliekami naudojant skonį turinčias poliežuvines tabletes. Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sycrest tyrimų su vienu ar daugiau sergančiųjų I tipo bipoliniu sutrikimu vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Vartojant vaistinį preparatą po liežuvio, azenapinas greitai absorbuojamas ir po 0,5–1,5 valandos pasiekia pikinę plazmos koncentraciją. Absoliutus poliežuvinio 5 mg azenapino biologinis prieinamumas yra 35 %. Nuryto azenapino biologinis prieinamumas yra mažas (< 2 % vartojant tabletę per burną). Jei, pavartojus azenapiną, po 2 ar 5 minučių atsigeriama vandens, tai sumažina azenapino ekspoziciją atitinkamai 19 ir 10 %. Todėl reikia vengti valgyti ar gerti 10 minučių po vaistinio preparato pavartojimo (žr. 4.2 skyrių).

### Pasiskirstymas

Azenapinas yra greitai pasiskirstomas, jo pasiskirstymo tūris didelis (maždaug 20–25 l/kg), o tai rodo platų ekstravaskulinį pasiskirstymą. Azenapinas gerai (95 %) jungiasi su plazmos baltymais, įskaitant albuminą ir alfa 1 rūgšties glikoproteiną.

### Biotransformacija

Azenapinas yra plačiai metabolizuojamas. Pirminis azenapino metabolizmas – tiesioginis gliukuroninimas (sukeliamas UGT1A4) ir citochromo P450 (daugiausia CYP1A2, padedant 2D6 ir 3A4) lemiamas oksidacijos ir demetilavimo procesai. Atliekant *in vivo* tyrimą su žmonėmis, kai buvo vartojamas radioaktyviais izotopais pažymėtas azenapinas, nustatyta, kad pagrindinė azenapino forma kraujo plazmoje buvo azenapino N<sup>+</sup>-gliukuronidas. Kitos formos – N-desmetilazenapinas, N-desmetilazenapino N-karbamilio gliukuronidas ir maži nepakitusio azenapino kiekiai. Sycrest aktyvumą daugiausia lemia jo pirminė forma.

Azenapinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Jis neindukuoja CYP1A2 ar CYP3A4 veiklos išaugintuose žmogaus hepatocituose. Azenapino vartojimas kartu su kitais žinomais šių fermentų inhibitoriais, induktoriais ar substratais buvo tiriamas daugelio vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu (žr. 4.5 skyrių).

### Eliminacija

Azenapino klirensas yra didelis, po intraveninio paskyrimo jis siekia 52 l/val. Masių pusiausvyros tyrimo metu didžioji radioaktyviu izotopu žymėto vaistinio preparato dozės dalis pasišalino su šlapimu (apie 50 %) ir išmatomis (apie 40 %), ir tik maža dalis (5–16 %) pasišalino su išmatomis nepakitusi. Dėl pradinės greitesnės pasiskirstymo fazės galutinis azenapino pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 24 valandos.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Padidinus dozę nuo 5 iki 10 mg du kartus per parą (dozę didinant dvigubai), ir ekspozicija, ir didžiausia koncentracija padidėja mažiau nei tiesiškai (1,7 karto). Mažesnė nei tiesinė didžiausios koncentracijos ir AUC didėjimo priklausomybė nuo dozės didėjimo gali būti sąlygota riboto burnos gleivinės absorbcijos pajėgumo, vartojant vaistinį preparatą po liežuvium.

Skiriant vaistinį preparatą du kartus per parą, pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 3 dienas. Bendrai tariant, azenapino farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra panaši į vienkartinės dozės farmakokinetiką.

### Farmakokinetika ypatingose pacientų grupėse

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Azenapino farmakokinetika tarp pacientų, sergančių lengvu (*Child-Pugh* A klasė) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė) kepenų funkcijos sutrikimu, ir normalią kepenų funkciją turinčių pacientų nesiskiria. Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child-Pugh* C klasė), buvo nustatyta 7 kartus didesnė azenapino ekspozicija (žr. 4.2 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, kurių inkstų funkcija nepažeista, ir įvairių laipsnių inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų, gydytų vienkartinėmis 5 mg azenapino dozėmis, azenapino farmakokinetika buvo panaši.

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų sutrikimu, kai kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min., gydymo azenapinu patirties nėra.

#### *Senyvi asmenys*

Senyviems pacientams (nuo 65 iki 85 metų amžiaus) azenapino ekspozicija buvo maždaug 30 % didesnė nei jaunesnio amžiaus suaugusiesiems.

#### *Vaikų populiacija (vaikai ir paaugliai)*

Farmakokinetikos tyrimo metu vartojant beskones poliežuvinės tabletės po 5 mg dozę du kartus per parą, azenapino farmakokinetika paauglių (nuo 12 iki 17 metų amžiaus imtinai) organizme buvo panaši į suaugusiųjų. Paaugliams vartojant po 10 mg dozę du kartus per parą, azenapino koncentracija nebuvo didesnė nei vartojant po 5 mg du kartus per parą dozę.

Antrojo farmakokinetikos tyrimo metu vartojant skoni turinčių poliežuvinį tablečių po 10 mg du kartus per parą, vaikų (nuo 10 iki 17 metų amžiaus imtinai) organizme ekspozicija azenapinu didėjo maždaug proporcingai dozei, lyginant su po 5 mg du kartus per parą dozės poveikiu.

#### *Lytis*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad nėra įrodymų dėl azenapino farmakokinetikos skirtumo tarp vyrų ir moterų.

#### *Rasė*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad nėra kliniškai reikšmingų nuo rasės priklausomų azenapino farmakokinetikos skirtumų.

#### *Rūkymas*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad rūkymas, nors ir indukuoja CYP1A2, neturi įtakos azenapino klirensui. Specialiaus tyrimo metu nustatyta, kad rūkymas ir 5 mg azenapino vienkartinės dozės vartojimas po liežuvio neturi įtakos azenapino farmakokinetikai.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikiniai įprastinių farmakologinių saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojus žmonėms nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis parodė, kad yra tik nuo dozės priklausomas efektas, toks kaip slopinimas. Be to, nustatytas prolaktino didėjimo nulemtas poveikis pieno liaukoms ir rujos sutirkimams. Šunims didelės peroralinės dozės buvo hepatotoksiškos, o po ilgalaikio intraveninio skyrimo tokio poveikio nebuvo. Azenapinas pasižymi nedideliu afinitetu audiniams, turintiems melanino. Tačiau tyrimai *in vitro* fototoksiškumo neparodė. Be to, atlikti ilgą laiką vartojusių azenapiną šunų akių histopatologiniai tyrimai jokio toksiškumo akims neatskleidė, tad fototoksiškumo pavojus atmetamas. Daugybėje tyrimų metu nustatyta, kad azenapinas nebuvo genotoksiškas. Poodinio karcerogeniškumo tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis metu nebuvo užfiksuotas dažnesnis tumorų atsiradimas. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė maža.

Azenapinas nepakenkė žiurkių vaisingumui ir nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis ir triušiais nustatytas embriotoksiškumas. Azenapinas buvo šiek tiek toksiškas vaikingos patelės organizmui ir sukėlė nedidelį vaisiaus skeleto formavimosi sulėtėjimą. Kai vaikingos triušių patelės peroraliniu būdu organogenezės metu vartojo dideles po 15 mg/kg kūno svorio azenapino dozes du kartus per parą, azenapinas nepalankiai paveikė vaisiaus kūno svorį. Vartojant tokias dozes, vaisiaus svoris mažėjo. Azenapiną vaikingoms triušių patelėms skiriant intraveniniu būdu, jokio toksiškumo embrionui nepastebėta. Žiurkėms organogenezės ar gestacijos laikotarpiu skiriant peroralinį ar intraveninį azenapiną, nustatytas toksiškumas embrionui ir vaisiui (dažnesnis persileidimas po implantacijos, sumažėjęs vaisiaus svoris ir sulėtėjusi osifikacija). Žiurkių, vartojusių azenapiną gestacijos ar laktacijos laikotarpiu, jauniklių tarpe užfiksuotas didesnis neonatalinis mirtingumas. Atlikus jauniklių priežiūros tyrimą padaryta išvada, kad azenapinas įtakoja perinatalinį ir postnatalinį mirtingumą dėl to, kad pažeidžia jauniklius, o ne dėl to, kad pakeičia patelių, prižiūrinčių palikuonis, elgesį.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Želatina

Manitolis (E421)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutės, kurių kiekvienoje nulupamojoje aliuminio / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje yra 20, 60 ar 100 poliežuvinių tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. rugsėjo 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. gegužės 5 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sycrest 10 mg poliežuvinės tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 10 mg azenapino (maleato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Poliežuvinė tabletė

Baltos arba beveik baltos spalvos apvali poliežuvinė tabletė su užrašu „10“ vienoje pusėje.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ir sunkių manijos epizodų, susijusių su I tipo bipoliniu sutrikimu, gydymas.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Rekomenduojama pradinė Sycrest monoterapijos dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Viena dozė vartojama ryte, kita – vakare. Dozę galima padidinti iki po 10 mg du kartus per parą remiantis individualiu klinikiniu atsaku ir toleravimu (žr. 5.1 skyrių). Derinant su kitu vaistiniu preparatu, rekomenduojama pradinė dozė yra po 5 mg du kartus per parą. Priklausomai nuo individualaus paciento klinikinio atsako ir tolerancijos, dozė gali būti didinama iki po 10 mg du kartus per parą.

#### Ypatingos pacientų grupės

##### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams Sycrest reikia skirti atsargiai. Duomenų apie veiksmingumą 65 metų ir vyresniems pacientams trūksta. Turimi farmakokinetikos duomenys yra aprašyti 5.2 skyriuje.

##### *Inkstų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Pacientų, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, kai kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min., gydymo azenapinu patirties nėra.

##### *Kepenų veiklos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvo laipsnio kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Padidėjusio azenapino kiekio kraujo plazmoje galimybė negali būti atmesta kai kuriems pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas (*Child-Pugh* B klasė), todėl jiems azenapiną skirti reikia atsargiai. Tiriamųjų, kuriems kepenų veikla buvo labai sutrikusi (C klasės pagal *Child-Pugh*), organizme buvo stebėta 7 kartus didesnė ekspozicija azenapinu. Todėl pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, Sycrest vartoti nerekomenduojama.

##### *Vaikų populiacija*

Su vaikais (nuo 10 iki 17 metų amžiaus), kuriems pasireiškė su I tipo bipoliniu sutrikimu susiję manijos ar mišrūs epizodai, buvo atlikti farmakokinetikos bei trumpalaikis veiksmingumo ir saugumo

klinikiniai tyrimai. Sycrest ilgalaikio vartojimo saugumas šioje populiacijoje buvo tirtas 50 savaičių trukmės, atviro, nekontroliuoto tęstinio tyrimo metu. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

Tabletę iš lizdinės plokštelės reikia išimti tik tada, kai ją ketinama vartoti. Tabletę galima liesti tik sausomis rankomis. Tabletės negalima išspausti iš pakuotės. Pakuotės negalima pjauti ar plėšti. Tabletė švelniai išimama nulupus spalvotą etiketę. Tabletės negalima traiškyti.

Norint užtikrinti optimalią absorbciją, Sycrest poliežuvinės tabletės turi būti dedamos po liežuviumi. Jos turi visiškai ištirpti. Seilėse tabletė ištirps per keletą sekundžių. Sycrest poliežuvinių tablečių negalima kramtyti ar praryti. Rekomenduojama po suvartojimo 10 minučių nevalgyti ir negerti. Kai vartojamas kartu su kitais vaistiniais preparatais, Sycrest reikia vartoti paskutinį.

Sycrest nepatariama gydyti pacientų, kurie negali vartoti vaistinio preparato taip, kaip nurodyta, nes nuryto azenapino biologinis prieinamumas yra mažas (< 2 % per burną vartojamų tablečių).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Senyvi pacientai, sergantys su demencija susijusia psichoze

Senyviems pacientams, sergantiems su demencija susijusia psichoze ir gydomiems antipsichoziniais vaistiniais preparatais, padidėja mirties rizika.

Sycrest nėra patvirtintas pacientų, sergančių su demencija susijusia psichoze, gydymui, būtent šiai pacientų grupei jo vartoti nerekomenduojama.

#### Piktybinis neuroleptinis sindromas

Vartojant antipsichozinius vaistinius preparatus, įskaitant azenapiną, gali atsirasti piktybinis neuroleptinis sindromas (PNS), pasireiškiantis karščiavimu, raumenų sąstingiu, autonominės sistemos nestabilumu, sąmonės sutrikimu ir padidėjusia serumo kreatinfosfokinazės koncentracija. Papildomi klinikiniai požymiai gali būti mioglobulinurija (rbdomiolizė) ir ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas.

Pasireiškus PNS požymiams, Sycrest vartojimą reikia nutraukti.

#### Traukuliai

Klinikinių tyrimų metu vartojant azenapiną retkarčiais užfiksuota traukulių atvejų. Todėl Sycrest turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių arba yra su traukuliais susijusių būklių.

#### Savižudybės

Sergant psichine liga ir bipoliniu sutrikimu, galimas polinkis į savižudybę. Esant didelei savižudybės rizikai, reikia atidžiai stebėti gydomus pacientus.



### Ortostatinė hipotenzija

Azenapinas gali sukelti ortostatinę hipotenziją ir sinkopę, ypač ankstyvame gydymo etape. Greičiausiai tai yra susiję su jo alfa 1 adrenerginio antagonistu savybėmis. Ortostatinės hipotenzijos atsiradimo rizika ypač didelė senyviems pacientams (žr. 4.8 skyrių). Klinikinių tyrimų metu gydant Sycrest retkarčiais pasireiškė sinkopės. Sycrest reikia atsargiai skirti senyviems pacientams ir pacientams, kuriems diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos (pvz., širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ar išemija, laidumo sutrikimai), smegenų kraujagyslių ligos arba būklės, skatinančios hipotenzijos pasireiškimą (pvz., dehidracija ir hipovolemija).

### Vėlyvoji diskinezija

Vaistiniai preparatai, kurie turi dopamino receptorių antagonistinių savybių, gali sukelti vėlyvąją diskineziją, kuri pasireiškia ritmiškais nevalingais, daugiausia liežuvio ir (arba) veido raumenų, judesiais. Klinikinių tyrimų metu gydant azenapinu, retkarčiais pasireiškė vėlyvoji diskinezija. Ekstrapiramidinių simptomų pasireiškimas yra vėlyvosios diskinezijos rizikos veiksnys. Jei gydant Sycrest pacientui pasireiškia vėlyvoji diskinezija, reikia svarstyti gydymo nutraukimo galimybę.

### Hiperprolaktinemija

Kai kuriems pacientams vartojant Sycrest buvo nustatytas prolaktino koncentracijos padidėjimas. Atliekant klinikinius tyrimus pranešta apie keletą nepageidaujamų reakcijų, susijusių su nenormalia prolaktino koncentracija.

### QT intervalas

Kliniškai reikšmingas QT intervalo pailgėjimas nėra siejamas su azenapino vartojimu. Sycrest reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems diagnozuotos širdies ir kraujagyslių ligos arba šeimos anamnezėje yra QT intervalo pailgėjimo atvejų, taip pat jei vaistinis preparatas derinamas su kitais vaistiniais preparatais, galinčiais pailginti QT intervalą.

### Hiperglikemija ir cukrinis diabetas

Gydomiems azenapinu pacientams retkarčiais gali pasireikšti hiperglikemija arba pasunkėti prieš gydymą buvęs diabetas. Yra sunku nustatyti ryšį tarp atipinių antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimo ir gliukozės apykaitos sutrikimų dėl šizofrenija arba bipoliniu sutrikimu sergančių pacientų padidėjusios rizikos susirgti cukriniu diabetu bei dėl didėjančio cukrinio diabeto dažnio bendrojoje populiacijoje. Pacientus, sergančius cukriniu diabetu, ir tuos asmenis, kuriems yra padidėjusi cukrinio diabeto išsivystymo rizika, rekomenduojama atitinkamai stebėti.

### Disfagija

Su gydymu aptipsichoziniais vaistiniais preparatais siejama sutrikusi stemplės motorika ir aspiracija. Pacientus gydant Sycrest retkarčiais pranešta apie disfagijos atvejus.

### Kūno temperatūros reguliavimas

Su antipsichozinių vaistinių preparatų vartojimu siejamas organizmo nesugebėjimas sumažinti bazinę kūno temperatūrą. Klinikinių tyrimų su azenapinu metu nustatyta, kad jo vartojimas nesukelia kliniškai reikšmingo kūno temperatūros reguliavimo sutrikimo. Skiriant Sycrest pacientams, kurie būna situacijose, galinčiose turėti įtakos bazinės kūno temperatūros padidėjimui, pvz., aktyviai sportuojantiems, esantiems itin dideliame karštyje, kartu vartojantiems anticholinerginius vaistinius preparatus ar linkusiems į dehidraciją, rekomenduojama atitinkama priežiūra.

### Pacientai, kuriems diagnozuotas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (*Child-Pugh C* klasė), buvo nustatyta 7 kartus padidėjusi azenapino ekspozicija. Todėl vartoti Sycrest tokiems pacientams nerekomenduojama.

### Parkinsono liga ir Lewy kūnelių demencija

Gydytojai, skirdami Sycrest pacientams, sergantiems Parkinsono liga ar Lewy kūnelių demencija, turi įvertinti rizikos ir naudos santykį, nes abiem pacientų grupėms gali būti padidėjusi piktybinio neuroleptinio sindromo atsiradimo rizika bei padidėjęs jautrumas antipsichoziniams vaistiniams

preparatams. Toks jautrumo padidėjimas gali pasireikšti sumišimu, pojūčių susilpnėjimu, su padėtimi susijusiu nestabilumu, lemiančiu dažnus pargriuvimus, taip pat ekstrapiramidiniais simptomais.

#### Pargriuvimai

Azenapinas gali sukelti nepageidaujamą poveikį (pavyzdžiui, somnolenciją, ortostatinę hipotenziją, svaigulį ir ekstrapiramidinių simptomų), dėl kurio pacientas gali pargriūti ir dėl to patirti kaulų lūžių ar kitokių traumų. Pacientus, kuriems kyla pavojus pargriūti, reikia iširti prieš skiriant azenapino.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Dėl pirminio poveikio centrinei nervų sistemai (CNS) (žr. 4.8 skyrių) azenapiną reikėtų atsargiai vartoti kartu su kitais centrinio poveikio vaistiniais preparatais. Gydantis Sycrest, pacientams rekomenduojama nevartoti alkoholio.

#### Kitų vaistinių preparatų įtaka Sycrest veikimui

Azenapinas daugiausia skaidomas tiesioginio gliukuroninimo UGT1A4 ir oksidacinio metabolizmo citochromo P450 izofermentais (daugiausia CYP1A2) būdais. Buvo tirti potencialūs keletas šių fermentų inhibitorių bei induktorių poveikiai azenapino farmakokinetikai, būtent fluvoksamino (CYP1A2 inhibitorius), paroksetino (CYP2D6 inhibitorius), imipramino (CYP1A2/2C19/3A4 inhibitorius), cimetidino (CYP3A4/2D6/1A2 inhibitorius), karbamazepino (CYP3A4/1A2 induktorius) ir valproato (UGT inhibitorius). Išskyrus fluvoksaminą, kiti vaistiniai preparatai kliniškai reikšmingų azenapino farmakokinetikos pokyčių nesukėlė.

Skiriant vienkartinę azenapino 5 mg dozę ir po 25 mg fluvoksamino du kartus per parą, azenapino AUC rodiklis padidėjo 29 %. Visa fluvoksamino terapinė dozė turėtų dar labiau padidinti azenapino koncentraciją kraujo plazmoje. Dėl šios priežasties reikia atsargiai derinti azenapino ir fluvoksamino vartojimą.

#### Sycrest įtaka kitiems vaistiniams preparatams

Dėl savo alfa 1 adrenerginio antagonizmo savybių ir galimybės sukelti ortostatinę hipotenziją (žr. 4.4 skyrių) Sycrest gali sustiprinti tam tikrų priešhipertenzinių vaistinių preparatų veikimą.

Azenapinas gali slopinti levodopos ir dopamino agonistų poveikį. Jeigu minėtus vaistinius preparatus vartoti kartu būtina, turi būti skiriamos mažiausios abiejų vaistinių preparatų dozės.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad azenapinas menkai slopina CYP2D6. Klinikinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų, kuriuose buvo vertinamas slopinamasis azenapino poveikis CYP2D6, rezultatai yra tokie:

- Sveikiems asmenims, vartojusiems dekstrometorfano ir azenapino derinį, buvo matuojamas dekstrofano / dekstrometorfano (DX/DM), kaip CYP2D6 aktyvumo žymens, santykis. Gydymas azenapinu po 5 mg du kartus per parą parodė, kad CYP2D6 yra inhibuojamas, nes DX/DM santykis sumažėjo iki 0,43. To paties tyrimo metu gydant paroksetinu 20 mg kartą per parą, DX/DM santykis sumažėjo iki 0,032.
- Kito tyrimo metu buvo nustatyta, kad vienkartinių 75 mg imipramino ir 5 mg azenapino dozių derinys neturėjo įtakos metabolito dezipramino (tai CYP2D6 substratas) koncentracijai plazmoje.
- Gydant po 5 mg azenapino du kartus per parą ir kartu pavartojus vienkartinę 20 mg paroksetino dozę (CYP2D6 substratas ir inhibitorius), 15 sveikų vyriškos lyties asmenų beveik 2 kartus padidėjo paroksetino ekspozicija.

*In vivo* azenapinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Nepaisant to, azenapinas gali skatinti paroksetino inhibicines savybes savo metabolizmo atžvilgiu.

Dėl to Sycrest turi būti atsargiai derinamas su vaistiniais preparatais, kurie kartu yra CYP2D6 substratai ir inhibitoriai.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie Sycrest vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais azenapino teratogeninio poveikio neparodė, tačiau nustatytas toksinis poveikis patelei ir embrionui (žr. 5.3 skyrių).

Naujagimiams, kurių motinos trečiuoju nėštumo trimestru vartojo antipsichozinių vaistinių preparatų (įskaitant Sycrest), po gimimo yra padidėjusi rizika pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, įskaitant ekstrapiramidinius ir (arba) nutraukimo simptomus, kurių intensyvumas ir trukmė gali būti skirtingi. Gauta pranešimų apie sujaudinimo, raumenų tonuso padidėjimo ar sumažėjimo, tremoro, mieguistumo, kvėpavimo sutrikimo ir apsunkinto žindymo atvejus naujagimiams. Todėl tokių naujagimių būklę reikia atidžiai stebėti.

Sycrest nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė reikalauja gydymo azenapinu ir tik tada, kai laukiama gydymo nauda yra didesnė už galimą žalą vaisiui.

##### Žindymas

Azenapinas laktacijos laikotarpiu išsiskiria į žiurkių pieną. Nėra žinoma, ar azenapinas bei jo metabolitai išskiriami su žindyvės pienu. Gydymo Sycrest metu žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Ikiklinikinių tyrimų metu nebuvo nustatytas poveikis vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Azenapinas gali sukelti mieguistumą ir slopinimą. Todėl pacientai turi būti perspėti susilaikyti nuo vairavimo ir mechanizmų valdymo iki jie bus tikri, kad gydymas Sycrest nesukelia jiems nepageidaujamo poveikio.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėtos su azenapino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos į vaistą (toliau – NRV) buvo mieguistumas ir nerimas. Yra pastebėta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų. Kitos sunkios NRV išsamiau aprašytos 4.4 skyriuje.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Su azenapino vartojimu susijusios NRV yra nurodytos toliau esančioje lentelėje. Joje vadovaujama iš klinikinių tyrimų ir (arba) vaistą vartojant jam esant rinkoje gautais pranešimais apie nepageidaujamas reakcijas.

Visi nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje NRV yra pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Neutropenija	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai			Alerginės reakcijos		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Padidėjęs kūno svoris* Padidėjęs apetitas	Hiperglikemija		
Psichikos sutrikimai	Nerimas				
Nervų sistemos sutrikimai	Mieguistumas	Distonija Akatizija Diskinezija Parkinsonizmas Sedacija Galvos svaigimas Disgeuzija	Alpimas Traukuliai Ekstrapiramidinis sutrikimas Dizartrija Neramių kojų sindromas	Piktybinis neuroleptinis sindromas	
Akių sutrikimai				Akomodacijos sutrikimas	
Širdies sutrikimai			Sinusinė bradikardija Hiso pluošto kojų blokada QT intervalo pailgėjimas elektrokardiogramoje Sinusinė tachikardija		
Kraujagyslių sutrikimai			Ortostatinė hipotenzija Hipotenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				Plaučių embolija	
Virškinimo trakto sutrikimai		Burnos hipestezija Pykinimas Seilių hipersekrecija	Liežuvio tinimas Disfagija Liežuvio skausmas Parestezijos burnoje Burnos gleivinės pažaidos (opelės, pūslelės ir uždegimas)		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		Padidėjęs alanino aminotransferazės kiekis			
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos					Pargriuvimai*
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Raumenų rigidiškumas		Rabdomiolizė	

Organų sistemų klasė	Labai dažni	Dažni	Nedažni	Reti	Dažnis nežinomas
Būklės nėštumo, pogimdyminiu ir perinataliniu laikotarpiu					Naujų vaisto vartojimo nutraukimo sindromas (žr. 4.6 skyrių)
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			Lytinė disfunkcija Amenorėja	Ginekomastija Galaktorėja	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis			

\* Žr. poskyrį „Pargriuvimai“ toliau.

### Tam tikrų nepageidaujamų poveikių aprašymas

#### *Ekstrapiramidiniai simptomai (EPS)*

Klinikinių tyrimų metu ekstrapiramidiniai simptomai dažniau pasireiškė azenapinu gydytiems pacientams negu placebo grupėje (15,4 % ir 11,0 %).

Trumpalaikiai (6 savaičių) šizofrenijos tyrimai parodė, kad azenapiną vartojusiems pacientams egzistuoja nuo dozės priklausantis ryšys su akatizijos išsivystymu, be to, didinant dozę didėjo ir polinkis dažniau pasireikšti parkinsonizmui.

Remiantis nedidelės apimties farmakokinetikos tyrimo duomenimis nustatyta, kad gydymo azenapinu pradžioje distonijai vaikai yra jautresni, jeigu nesilaikoma laipsniško dozės didinimo grafiko (žr. 5.2 skyrių). Pediatrinių klinikinių tyrimų metu taikant laipsnišką dozės didinimą distonijos dažnis buvo panašus į pasireiškusių klinikinių tyrimų metu suaugusiems pacientams.

#### *Kūno svorio padidėjimas*

Apibendrinti trumpalaikių ir ilgalaikių šizofrenijos ir bipolinio sutrikimo manijos epizodų tyrimų su suaugusiaisiais duomenys parodė, kad vidutinis kūno svorio pokytis vartojant azenapiną yra 0,8 kg. Trumpalaikių šizofrenijos tyrimų metu kliniškai reikšmingas svorio padidėjimas ( $\geq 7\%$  tyrimo pabaigoje lyginant su pradiniu lygiu) pasireiškė 5,3 % azenapinu ir 2,3 % placebo gydytų pacientų. Trumpalaikių, kintamos dozės skyrimo bipolinio sutrikimo manijos epizodų klinikinių tyrimų metu kliniškai reikšmingas svorio padidėjimas ( $\geq 7\%$  tyrimo pabaigoje lyginant su pradiniu lygiu) pasireiškė 6,5 % azenapinu ir 0,6 % placebo gydytų pacientų.

3 savaičių trukmės, placebo kontroliuoto, atsitiktinių imčių, fiksuotos dozės veiksmingumo ir saugumo klinikinio tyrimo su vaikais nuo 10 iki 17 metų amžiaus, sergančiais I tipo bipoliniu sutrikimu, metu vidutinis kūno svorio pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki vertinamosios baigties įvertinimo momento, lyginant placebo ir azenapino dozes po 2,5 mg, 5 mg ir 10 mg du kartus per parą, buvo, atitinkamai, 0,48, 1,72, 1,62 ir 1,44 kg. Tiriamųjų, kurių kūno svorio padidėjimas buvo kliniškai reikšmingas (kūno svorio padidėjimas nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos  $7\%$  ir daugiau), procentinė dalis azenapino po 2,5 mg du kartus per parą dozės grupėje buvo 14,1 %, azenapino po 5 mg du kartus per parą – 8,9 %, o azenapino po 10 mg du kartus per parą – 9,2 %, palyginus su 1,1 % pacientų placebo grupėje. Ilgalaikio tęstinio (50 savaičių trukmės) tyrimo metu kūno svoris kliniškai reikšmingai (t. y., vertinamosios baigties įvertinimo momentu kūno svoris buvo padidėjęs  $\geq 7\%$ ) padidėjo 34,8 % tiriamųjų. Bendras vidutinis (SN) kūno svorio padidėjimas šio tyrimo vertinamosios baigties įvertinimo momentu buvo 3,5 (5,76) kg.

### *Ortostatinė hipotenzija*

Ortostatinė hipotenzija senyviems pacientams pasireiškė 4,1 % atvejų, lyginant su 0,3 % dažniu bendrajai 2/3 fazės tyrimų tiriamųjų populiacijai.

### *Pargriuvimai*

Pacientas gali pargriūti dėl vieno ar kelių iš šių nepageidaujamų reiškinių: somnolencijos, ortostatinės hipotenzijos, svaigulio, ekstrapiramidinių simptomų.

### *Kepenų fermentai*

Praeinantys, besimptomiai kepenų transaminazių, alanino transferazės (ALT), aspartato transferazės (AST) kiekio padidėjimai pasitaikė dažnai, ypač gydymo pradžioje.

### *Kiti duomenys*

Azenapinu gydytiems pacientams pasireiškė galvos smegenų kraujotakos sutrikimų, tačiau šių sutrikimų pasireiškimo dažnis nėra didesnis už tikėtiną dažnį suaugusiems 18-65 metų amžiaus asmenims.

Azenapinas turi anestetikų savybių. Burnos hipestezija bei burnos parestezija gali pasireikšti iš karto po pavartojimo ir paprastai praeina per 1 valandą.

Po vaistinio preparato registracijos azenapinu gydytiems pacientams buvo pastebėti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų atvejai, įskaitant anafilaksines ar anafilaktoidines reakcijas, angioneurozinę edemą, liežuvio patinimą ir gerklės patinimą (ryklės edemą).

### *Vaikų populiacija*

Azenapinas nėra skirtas vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams gydyti (žr 4.2 skyrių).

Bipolinio sutrikimo ir šizofrenijos klinikinių tyrimų su vaikais metu nustatyti kliniškai reikšmingi nepageidaujami poveikiai buvo panašūs į stebėtus suaugusiems pacientams bipolinio sutrikimo ir šizofrenijos klinikinių tyrimų metu.

Dažniausios (pasireiškusios  $\geq 5$  % pacientų ir ne mažiau kaip du kartus dažniau nei vartojant placebą) nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos I tipo bipoliniu sutrikimu sirgusiems vaikams, buvo somnolencija, sedacija, galvos svaigimas, skonio pojūčio sutrikimas, burnos hipestezija, burnos parestezija, pykinimas, apetito padidėjimas, nuovargis ir kūno svorio padidėjimas (žiūrėkite anksčiau poskyrį *Kūno svorio padidėjimas*).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios  $\geq 5$  % pacientų ir ne mažiau kaip du kartus dažniau nei vartojant placebą), pastebėtos šizofrenija sirgusiems vaikams, buvo somnolencija, sedacija, akatizija, svaigulys ir burnos hipestezija. Kūno svorio padidėjimas  $\geq 7$  % (nuo buvusio prieš pradedant tyrimą iki vertinamosios baigties įvertinimo momento), lyginant su placebo grupe (3,1 %), statistiškai reikšmingai dažniau buvo nustatytas Sycrest po 2,5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (9,5 %) ir Sycrest po 5 mg du kartus per parą vartojusiųjų grupėje (13,1 %).

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Azenapino vartojimo programoje apie perdozavimą buvo pranešama keletą kartų. Apskaičiuotos viršytos dozės, apie kurias pranešta, buvo nuo 15 iki 400 mg. Daugeliu atvejų neaišku, ar azenapinas buvo vartotas po liežuviumi. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo sujaudinimas ir sumišimas, akatizija, burnos ir veido distonija, slopinimas ir asimptominiai EKG pokyčiai (bradikardija, supraventrikuliniai kompleksai, intraskilvelinio laidumo sutrikimai).

Specifinės informacijos apie Sycrest perdozavimo gydymą nėra. Nėra specifinio Sycrest priešnuodžio. Tokiu atveju reikėtų svarstyti keleto vaistinių priemonių vartojimą. Būtinai širdies ir kraujagyslių sistemos stebėjimas, siekiant nustatyti galimą aritmiją. Perdozavimo gydymas turi būti grindžiamas palaikomąja terapija, užtikrinant tinkamą oksigenaciją, ventiliaciją ir simptominių gydymą. Hipotenzija ir kraujotakos kolapsas gydomi atitinkamomis priemonėmis, tokiomis kaip intraveniniai skysčiai ir (arba) simpatomimetiniai vaistiniai preparatai (epinefrino ir dopamino vartoti negalima, nes beta receptorių stimulatoriai gali pabloginti hipotenziją, susijusią su Sycrest sukelta alfa receptorių blokada). Jei atsiranda sunkių ekstrapiramidinių simptomų, reikia vartoti anticholinerginius vaistinius preparatus. Kol pacientas pasveiks, jį reikia atidžiai stebėti.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psicholeptikai, antipsichoziniai preparatai, ATC kodas – N05AH05.

#### Veikimo mechanizmas

Azenapino veikimo mechanizmas nėra visiškai žinomas. Tačiau, vadovaujantis receptorių farmakologija, manoma, kad azenapino poveikio efektyvumas yra susijęs su jungtiniu antagonistiniu poveikiu D2 ir 5-HT2A receptoriams. Klinikinio azenapino poveikio pasireiškimui gali turėti įtakos ir poveikis kitiems receptoriams, pvz., 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 ir alfa-2 adrenerginiais receptoriams.

#### Farmakodinaminis poveikis

Azenapinui yra būdingas didelis afinitetas serotonino 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 ir 5-HT7 receptoriams, dopamino D2, D3, D4 ir D1 receptoriams, alfa-1 ir alfa-2-adrenerginiais receptoriams, histamino H1 receptoriams bei vidutinio dydžio afinitetas H2 receptoriams. *In vitro* tyrimų metu azenapinas veikia kaip minėtų receptorių antagonistas. Pastebimo afiniteto muskarininiais cholinerginiams receptoriams azenapinas neturi.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *Klinikinis veiksmingumas gydant I tipo bipolinį sutrikimą*

Azenapino efektyvumas gydant I tipo bipolinio sutrikimo manijos ar mišrius epizodus, su psichozės simptomais ar be jų (pagal DSM-IV klasifikaciją), buvo vertinamas atliekant du panašiai suplanuotus 3 savaičių trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklos, kintamos dozės skyrimo, placebo ir veikliuoju preparatu (olanzapinu) kontroliuotus monoterapijos tyrimus, kuriuose, atitinkamai, dalyvavo 488 ir 489 pacientai. Visi pacientai atitiko I tipo bipolinio sutrikimo, esamo manijos (DSM-IV 296.4x) ar mišraus (DSM-IV 296.6x) epizodo Psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovo 4-to leidimo (DSM-IV) diagnostikos kriterijus bei atrankos metu jų pradinis lygmuo Jaunų asmenų manijos įvertinimo skalėje (Y-MRS) buvo  $\geq 20$  balų. Pacientai, kuriems epizodai dažnai keitėsi, tyrime nedalyvavo. Azenapinas buvo gerokai efektyvesnis už placebo mažinant manijos simptomus 3 savaites. YMRS įvertintas pokytis [95 % PI] nuo pradinio lygmens iki galutinio, naudojant LOCF analizę dviejų klinikinių tyrimų metu buvo šis:

-11,5 [-13,0, -10,0] azenapino lyginant su -7,8 [-10,0, -5,6] placebo ir

-10,8 [-12,3, -9,3] azenapino lyginant su -5,5 [-7,5, -3,5] placebo.

Statistiškai patikimas skirtumas tarp azenapino ir placebo poveikio buvo matomas nuo antros dienos.

Dviejų pagrindinių 3 savaičių trukmės tyrimų pacientai buvo toliau tirti pratęsus tyrimą dar 9 savaites. Šio tyrimo metu įrodyta, kad poveikis išliko viso epizodo metu, po 12 savaičių trukmės atsitiktinių imčių pacientų gydymo.

Pagrindinė veiksmingumo hipotezė buvo patvirtinta vieno dvigubai aklo, fiksuotos dozės, lygiagrečių grupių, 3 savaičių trukmės, placebo kontroliuoto klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo 367 I tipo bipoliniu sutrikimu sirgę ir ūminį manijos ar mišrų epizodą patiriantys pacientai, iš kurių 126 gavo

placebą, 122 buvo gydyti azenapino po 5 mg du kartus per parą, o 119 - azenapino po 10 mg du kartus per parą dozėmis. Abi azenapino dozės (po 5 mg ir po 10 mg du kartus per parą) buvo pranašesnės už placebo, o Y-MRS bendrojo balo pokytis nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos, palyginus su placebo, statistiškai reikšmingai pagerėjo. Remiantis LOCF analize, apėmusia visus gydytus pacientus, Y-MRS bendrojo balo vidutinio pokyčio nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos mažiausių kvadratų (MK) skirtumas tarp azenapino po 5 mg du kartus per parą ir placebo grupių buvo -3,1 punkto (95 % PI [-5,7, -0,5]; p reikšmė = 0,0183). Y-MRS bendrojo balo vidutinio pokyčio nuo buvusio prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios dienos MK skirtumas tarp azenapino po 10 mg du kartus per parą ir placebo grupių buvo -3,0 punkto (95 % PI [-5,6, -0,4]; p reikšmė = 0,0244). Statistiškai reikšmingas skirtumas tarp azenapino ir placebo buvo stebėtas jau 2-ąją dieną. Šio trumpalaikio, fiksuotos dozės, kontroliuoto klinikinio tyrimo metu pridėtinės naudos vartojant po 10 mg du kartus per parą dozę, palyginus su po 5 mg du kartus per parą vartojama doze, įrodymų negauta.

Atliktas 12 savaičių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 326 pacientai, sergantys I tipo bipoliniu sutrikimu su psichozės elementais ar be jų, kuriems pasireiškė manijos arba mišrūs epizodai. Šiems pacientams 2 savaičių trukmės monoterapinis gydymas ličiu ar valproatu, kai buvo pasiektos terapinės serumo koncentracijos, buvo efektyvus tik iš dalies, bet, pridėjus azenapiną kaip papildomą vaistinį preparatą, gydymo veiksmingumas mažinant manijos simptomus, lyginant su ličio ar valproato monoterapija, padidėjo jau 3-ią savaitę (YMRS įvertintas pokytis [95 % PI] nuo pradinio lygmens iki galutinio, naudojant LOCF analizę buvo: -10,3 [-11,9, -8,8] azenapino lyginant su -7,9 [-9,4, -6,4] placebo) ir 12-ą savaitę (-12,7 [-14,5, -10,9] azenapino lyginant su -9,3 [-11,8, -7,6] placebo).

### Vaikų populiacija

Azenapinas nėra skirtas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams gydyti (žr. 4.2 skyrių).

Sycrest saugumas ir veiksmingumas buvo vertinti I tipo bipoliniu sutrikimu sirgusiems 403 vaikams, dalyvavusiems viename 3 savaičių trukmės, placebo kontroliuotame, dvigubai aklame klinikiniam tyrimo, iš kurių 302 pacientai vartojo Sycrest fiksuotomis nuo po 2,5 mg iki po 10 mg dozėmis du kartus per parą. Tyrimo rezultatai parodė, kad visos trys Sycrest dozės buvo statistiškai reikšmingai pranašesnės už placebo pagerinant *Young Mania Rating Scale (YMRS)* skalės bendrąjį įvertinimo balą, skaičiuojant jo pokytį nuo buvusiojo prieš pradėdant tyrimą iki 21-osios tyrimo dienos. 50 savaičių trukmės, nekontroliuoto, atviro tęstinio tyrimo metu ilgalaikis veiksmingumas negalėjo būti nustatytas. Klinikinių tyrimų su vaikais metu nustatytos kliniškai svarbios nepageidaujamos reakcijos įprastai buvo panašios į stebėtasias klinikinių tyrimų su suaugusiaisiais metu. Vis dėlto pasirodė, kad nepageidaujami gydymo poveikiai kūno svorio didėjimui ir plazmos lipidų sudėčiai yra didesni už poveikius stebėtus suaugusiųjų tyrimų metu.

8 savaičių trukmės placebo kontroliuoto, dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, fiksuotos dozės klinikinio tyrimo su 306 šizofrenija sirgusiais paaugliais pacientais nuo 12 iki 17 metų amžiaus metu Sycrest po 2,5 mg ir 5 mg dozių du kartus per parą veiksmingumas nebuvo įrodytas.

Sycrest klinikiniai tyrimai su vaikais buvo atliekami naudojant skonį turinčias poliežuvines tabletes. Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Sycrest tyrimų su vienu ar daugiau sergančiųjų I tipo bipoliniu sutrikimu vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Vartojant vaistinį preparatą po liežuviumi, azenapinas greitai absorbuojamas ir po 0,5–1,5 valandos pasiekia pikinę plazmos koncentraciją. Absoliutus poliežuvinio 5 mg azenapino biologinis prieinamumas yra 35 %. Nuryto azenapino biologinis prieinamumas yra mažas (< 2 % vartojant tabletes per burną). Jei, pavartojus azenapiną, po 2 ar 5 minučių atsigeriama vandens, tai sumažina azenapino ekspoziciją atitinkamai 19 ir 10 %. Todėl reikia vengti valgyti ar gerti 10 minučių po vaistinio preparato pavartojimo (žr. 4.2 skyrių).



### Pasiskirstymas

Azenapinas yra greitai paskirstomas, jo pasiskirstymo tūris didelis (maždaug 20 - 25 l/kg), o tai rodo platų ekstravaskulinį pasiskirstymą. Azenapinas gerai (95 %) jungiasi su plazmos baltymais, įskaitant albuminą ir alfa 1 rūgšties glikoproteiną.

### Biotransformacija

Azenapinas yra plačiai metabolizuojamas. Pirminis azenapino metabolizmas – tiesioginis gliukuroninimas (sukeliamas UGT1A4) ir citochromo P450 (daugiausia CYP1A2, padedant 2D6 ir 3A4) lemiamas oksidacijos ir demetilinimo procesai. Atliekant *in vivo* tyrimą su žmonėmis, kai buvo vartojamas radioaktyviais izotopais pažymėtas azenapinas, nustatyta, kad pagrindinė azenapino forma kraujo plazmoje buvo azenapino N<sup>+</sup>-gliukuronidas. Kitos formos – N-desmetilazepinas, N-desmetilazepino N-karbamilio gliukuronidas ir maži nepakitusių azenapino kiekiai. Sycrest aktyvumą daugiausia lemia jo pirminė forma.

Azenapinas yra silpnas CYP2D6 inhibitorius. Jis neindukuoja CYP1A2 ar CYP3A4 veiklos išaugintuose žmogaus hepatocituose. Azenapino vartojimas kartu su kitais žinomais šių fermentų inhibitoriais, induktoriais ar substratais buvo tiriamas daugelio vaistinių preparatų sąveikos tyrimų metu (žr. 4.5 skyrių).

### Eliminacija

Azenapino klirensas yra didelis, po intraveninio paskyrimo jis siekia 52 l/val. Masių pusiausvyros tyrimo metu didžioji radioaktyviu izotopu žymėto vaistinio preparato dozės dalis pašalinoma su šlapimu (apie 50 %) ir išmatomis (apie 40 %), ir tik maža dalis (5–16 %) pašalinoma su išmatomis nepakitusi. Dėl pradinės greitesnės pasiskirstymo fazės galutinis azenapino pusinės eliminacijos periodas yra maždaug 24 valandos.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Padidinus dozę nuo 5 iki 10 mg du kartus per parą (dozę didinant dvigubai), ir ekspozicija, ir didžiausia koncentracija padidėja mažiau nei tiesiškai (1,7 karto). Mažesnė nei tiesinė didžiausios koncentracijos ir AUC didėjimo priklausomybė nuo dozės didėjimo gali būti sąlygota riboto burnos gleivinės absorbcijos pajėgumo, vartojant vaistinį preparatą po liežuvium.

Skiriant vaistinį preparatą du kartus per parą, pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 3 dienas. Bendrai tariant, azenapino farmakokinetika nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai yra panaši į vienkartinės dozės farmakokinetiką.

### Farmakokinetika ypatingose pacientų grupėse

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Azenapino farmakokinetika tarp pacientų, sergančių lengvu (*Child-Pugh* A klasė) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė) kepenų funkcijos sutrikimu, ir normalią kepenų funkciją turinčių pacientų nesiskiria. Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų funkcijos nepakankamumu (*Child-Pugh* C klasė), buvo nustatyta 7 kartus didesnė azenapino ekspozicija (žr. 4.2 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, kurių inkstų funkcija nepažeista, ir įvairių laipsnių inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų, gydytų vienkartinę 5 mg azenapino doze, azenapino farmakokinetika buvo panaši. Pacientų, sergančių sunkiu inkstų sutrikimu, kai kreatinino klirensas mažesnis nei 15 ml/min., gydymo azenapinu patirties nėra.

#### *Senyvi asmenys*

Senyviems pacientams (nuo 65 iki 85 metų amžiaus) azenapino ekspozicija buvo maždaug 30 % didesnė nei jaunesnio amžiaus suaugusiesiems.

#### *Vaikų populiacija (vaikai ir paaugliai)*

Farmakokinetikos tyrimo metu vartojant beskonę poliežuvinę tabletes po 5 mg dozę du kartus per parą, azenapino farmakokinetika paauglių (nuo 12 iki 17 metų amžiaus imtinai) organizme buvo

panaši į suaugusiųjų. Paaugliams vartojant po 10 mg dozę du kartus per parą, azenapino koncentracija nebuvo didesnė nei vartojant po 5 mg du kartus per parą dozę.

Antrojo farmakokinetikos tyrimo metu vartojant skoni turinčių poliežuvinį tablečių po 10 mg du kartus per parą, vaikų (nuo 10 iki 17 metų amžiaus imtinai) organizme ekspozicija azenapinu didėjo maždaug proporcingai dozei, lyginant su po 5 mg du kartus per parą dozės poveikiu.

#### *Lytis*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad nėra įrodymų dėl azenapino farmakokinetikos skirtumo tarp vyrų ir moterų.

#### *Rasė*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad nėra kliniškai reikšmingų nuo rasės priklausomų azenapino farmakokinetikos skirtumų.

#### *Rūkymas*

Populiacijos farmakokinetinė analizė parodė, kad rūkymas, nors ir indukuoja CYP1A2, neturi įtakos azenapino klirensui. Specialiaus tyrimo metu nustatyta, kad rūkymas ir 5 mg azenapino vienkartinės dozės vartojimas po liežuvio neturi įtakos azenapino farmakokinetikai.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikiniai įprastinių farmakologinių saugumo tyrimų duomenys specifinio pavojus žmonėms nerodo. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis ir šunimis parodė, kad yra tik nuo dozės priklausomas efektas, toks kaip slopinimas. Be to, nustatytas prolaktino didėjimo nulemtas poveikis pieno liaukoms ir rujos sutirkimams. Šunims didelės peroralinės dozės buvo hepatotoksiškos, o po ilgalaikio intraveninio skyrimo tokio poveikio nebuvo. Azenapinas pasižymi nedideliu afinitetu audiniams, turintiems melano. Tačiau tyrimai *in vitro* fototoksiškumo neparodė. Be to, atlikti ilgą laiką vartojusių azenapiną šunų akių histopatologiniai tyrimai jokio toksiškumo akims neatskleidė, tad fototoksiškumo pavojus atmetamas. Daugybėje tyrimų metu nustatyta, kad azenapinas nebuvo genotoksiškas. Poodinio karcinogeniškumo tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis metu nebuvo užfiksuotas dažnesnis tumorų atsiradimas. Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė maža.

Azenapinas nepakenkė žiurkių vaisingumui ir nebuvo teratogeniškas žiurkėms ir triušiams. Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su žiurkėmis ir triušiais nustatytas embriotoksiškumas. Azenapinas buvo šiek tiek toksiškas vaikingos patelės organizmui ir sukėlė nedidelį vaisiaus skeleto formavimosi sulėtėjimą. Kai vaikingos triušių patelės peroraliniu būdu organogenezės metu vartojo dideles po 15 mg/kg kūno svorio azenapino dozes du kartus per parą, azenapinas nepalankiai paveikė vaisiaus kūno svorį. Vartojant tokias dozes, vaisiaus svoris mažėjo. Azenapiną vaikingoms triušių patelėms skiriant intraveniniu būdu, jokio toksiškumo embrionui nepastebėta. Žiurkėms organogenezės ar gestacijos laikotarpiu skiriant peroralinį ar intraveninį azenapiną, nustatytas toksiškumas embrionui ir vaisiui (dažnesnis persileidimas po implantacijos, sumažėjęs vaisiaus svoris ir sulėtėjusi osifikacija). Žiurkių, vartojusių azenapiną gestacijos ar laktacijos laikotarpiu, jauniklių tarpe užfiksuotas didesnis neonatalinis mirtingumas. Atlikus jauniklių priežiūros tyrimą padaryta išvada, kad azenapinas įtakoja perinatalinį ir postnatalinį mirtingumą dėl to, kad pažeidžia jauniklius, o ne dėl to, kad pakeičia patelių, prižiūrinių palikuonis, elgesį.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Želatina

Manitolis (E421)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės. Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Kartono dėžutės, kurių kiekvienoje nulupamojoje aliuminio / aliuminio folijos lizdinėje plokštelėje yra 20, 60 ar 100 poliežuvinių tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2010 m. rugsėjo 1 d.

Paskutinio perregistravimo data 2015 m. gegužės 5 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (5 mg)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sycrest 5 mg poliežuvinės tabletės  
Azenapinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 5 mg azenapino (maleato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

20 poliežuvinių tablečių  
60 poliežuvinių tablečių  
100 poliežuvinių tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti po liežuvio.  
Nulupamoji lizdinė plokštelė. Negalima traiškyti, kramtyti ir nuryti.  
Laikykite tabletę po liežuvio, kol ištirps.  
Nevalgykite ir negerkite 10 minučių po tabletės suvartojimo.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.



**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/10/640/001 20 poliežuvinų tablečių  
EU/1/10/640/002 60 poliežuvinų tablečių  
EU/1/10/640/003 100 poliežuvinų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sycrest 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (5 mg)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sycrest 5 mg poliežuvinės tabletės  
Azenapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

N.V. Organon

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ (10 mg)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sycrest 10 mg poliežuvinės tabletės  
Azenapinas

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje poliežuvinėje tabletėje yra 10 mg azenapino (maleato pavidalu).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

20 poliežuvinių tablečių  
60 poliežuvinių tablečių  
100 poliežuvinių tablečių

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti po liežuvio.  
Nulupamoji lizdinė plokštelė. Negalima traiškyti, kramtyti ir nuryti.  
Laikykite tabletę po liežuvio, kol ištirps.  
Nevalgykite ir negerkite 10 min. po tabletės suvartojimo.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI**

EU/1/10/640/004 20 poliežuvinų tablečių  
EU/1/10/640/005 60 poliežuvinų tablečių  
EU/1/10/640/006 100 poliežuvinų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Sycrest 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (10 mg)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Sycrest 10 mg poliežuvinės tabletės  
Azenapinas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

N.V. Organon

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Sycrest 5 mg poliežuvinės tabletės Sycrest 10 mg poliežuvinės tabletės Azenapinas**

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Sycrest ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sycrest
3. Kaip vartoti Sycrest
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sycrest
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Sycrest ir kam jis vartojamas**

Sycrest sudėtyje yra veikliosios medžiagos azenapino. Šis vaistas priklauso grupei vaistų, vadinamų antipsichotikais, ir vartojamas suaugusių pacientų vidutinio sunkumo ir sunkiems manijos epizodams, susijusiems su I tipo bipoliniu sutrikimu, gydyti. Antipsichoziniai vaistai veikia chemines medžiagas, kurių padedamos nervinės ląstelės perduoda informaciją viena kitai (neurotransmiteriai). Smegenis paveikiančių ligų, tokių kaip I tipo bipolinis sutrikimas, priežastis gali būti tam tikrų cheminių medžiagų smegenyse, pvz., dopamino ir serotonino, pusiausvyros sutrikimai. Šie sutrikimai gali sukelti kai kuriuos simptomus, kuriuos jaučiate. Kaip veikia šis vaistas, tiksliai nežinoma, bet manoma, kad jis reguliuoja šių cheminių medžiagų pusiausvyrą.

Manijos epizodų, susijusių su I tipo bipoliniu sutrikimu, simptomai – pakylėjimo pojūtis, energijos perteklius, mažesnis nei įprastai miego poreikis, labai greitai kalba su vis išskylančiomis naujomis mintimis ir kartais didelis irzlumas.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Sycrest**

##### **Sycrest vartoti negalima**

Jeigu yra alergija azenapinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti Sycrest.

Sycrest nebuvo tirtas senyvų žmonių, sergančių silpnaprotyste, tarpe. Nepaisant to, senyviems žmonėms, sergantiems silpnaprotyste ir gydomiems kitais tokio tipo vaistais, gali padidėti insulto ar mirties rizika. Sycrest nėra patvirtintas silpnaprotyste sergančių pacientų gydymui, todėl būtent šiai pacientų grupei jo vartoti nerekomenduojama.

Sycrest gali mažinti kraujo spaudimą. Gydymo pradžioje kai kurie žmonės gali alpti, ypač stodamiesi iš gulimos ar sėdimos pozicijos. Tai paprastai praeina savaime, tačiau jei nepraeis, pasakykite gydytojui. Gali reikėti koreguoti vaisto dozę.

Azenapinas gali sukelti mieguistumą, staigų kraujospūdžio sumažėjimą atsistojus, svaigulį bei gebėjimo judėti ir pusiausvyros pokyčių, todėl galite pargriūti ir dėl to patirti kaulų lūžių ar kitokių traumų. Pacientus, kuriems kyla pavojus pargriūti, gydytojas turi iširti prieš skiriant azenapino.

### **Skubiai kreipkitės į gydytoją, jeigu jums pasireiškia**

- ritmiški nevalingi liežuvio, lūpų ir veido judesiai. Gali reikėti nutraukti gydymą Sycrest.
- karščiavimas, ūmus raumenų sąstingis, prakaitavimas ar prislopinta sąmonė (sutrikimas, vadinamas „piktybiniu neuroleptiniu sindromu“). Gali reikėti skubaus gydymo.

Prieš vartojant Sycrest, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku:

- jeigu Jums kada nors buvo diagnozuota būklė, kurios simptomai – aukšta kūno temperatūra ir raumenų sąstingis (žinoma kaip „piktybinis neuroleptinis sindromas“).
- jeigu kada nors pasireiškė nenormalūs liežuvio ar veido judesiai (vėlyvoji diskinezija). Turėtumėte žinoti, kad šio tipo vaistas gali sukelti abi būkles.
- jeigu sergate širdies liga ar vartojate vaistus širdies ligos, kai turite polinkį į sumažėjusį kraujo spaudimą, gydymui.
- jeigu sergate diabetu ar turite polinkį į diabetą.
- jeigu sergate Parkinsono liga arba silpnaprotyste.
- jeigu sergate epilepsija (patiriate traukulių).
- jeigu sunku nuryti (yra disfagija).
- jeigu turite rimtų kepenų problemų. Jeigu taip, nevartokite Sycrest.
- jeigu sutrikusi bazinės kūno temperatūros kontrolė.
- jeigu galvojate apie savižudybę.
- jeigu kraujyje yra nenormaliai padidėjęs prolaktino kiekis (yra hiperprolaktinemija).

Pasakykite gydytojui, jei Jums yra kuri nors iš šių būklių, tuomet jis gali koreguoti dozę ar kuri laiką Jus stebėti. Skubiai kreipkitės į gydytoją, jei vartojant Sycrest pasireiškia ar pasunkėja kuri nors iš šių būklių.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Sycrest vartoti nerekomenduojama.

### **Kiti vaistai ir Sycrest**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Kai kurie vaistai gali sumažinti ar padidinti Sycrest veiksmingumą.

Jeigu kartu vartojate kitų vaistų, Sycrest turite vartoti paskutinį.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate antidepresantus (ypač fluvoksaminą, paroksetiną ar fluoksetiną), nes gali tekti keisti Sycrest arba antidepresanto dozę.

Pasakykite savo gydytojui, jei vartojate vaistus Parkinsono ligos gydymui (tokius kaip levodopa), nes šis vaistas jų veiksmingumą gali sumažinti.

Kadangi Sycrest visų pirma veikia smegenyse, tai dėl bendro poveikio smegenų funkcijai gali pasireišti sąveika kartu vartojant kitus smegenis veikiančius vaistus (ar alkoholių).

Kadangi Sycrest gali sumažinti kraujo spaudimą, reikia imtis atsargumo priemonių, kai Sycrest vartojamas su kitais kraujospūdį mažinančiais vaistais.

### **Sycrest vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu**

Nevalgykite ir negerkite 10 minučių po šio vaisto pavartojimo.

Vartodami šį vaistą turite vengti gerti alkoholio.



### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nevartokite Sycrest, jei esate nėščia, nebent taip paskyrė gydytojas. Jeigu vartodama šį vaistą pastojote ar planuojate pastoti, kuo skubiau kreipkitės į gydytoją dėl tolesnio Sycrest vartojimo.

Naujagimiams, kurių motinos vartojo Sycrest paskutiniuoju nėštumo trimestru (paskutiniuosius tris nėštumo mėnesius), gali būti šių toliau išvardytų simptomų: drebėjimas, raumenų sustingimas ir (arba) silpnumas, mieguistumas, sujaudinimas, kvėpavimo sutrikimas ir apsinkintas maitinimas. Jeigu Jūsų kūdikiui atsirastų bet kuris iš šių simptomų, Jums gali reikėti kreiptis į gydytoją.

Nežindykite kūdikio, jeigu vartojate Sycrest.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Sycrest gali sukelti mieguistumą ar slopinimą. Dėl to prieš vairuodami ar valdydami mechanizmus įsitikinkite, kad Jūsų dėmesio koncentravimas ir budrumas yra nesutrikęs.

## **3. Kaip vartoti Sycrest**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

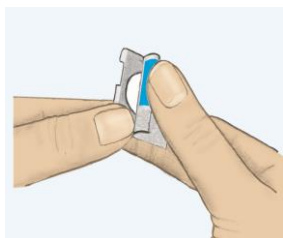
Rekomenduojama dozė yra po 5 mg arba 10 mg poliežuvinę tabletę du kartus per parą. Vieną dozę reikia vartoti ryte, kitą - vakare.

### **Vartojimo instrukcija**

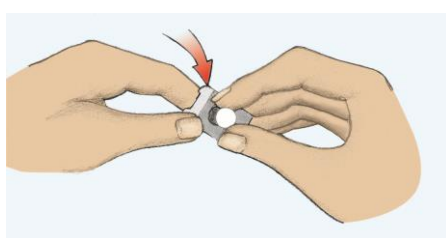
Sycrest yra skirtas vartoti po liežuvium.

Jeigu negalite šios tabletės suvartoti kaip aprašyta toliau, Sycrest vartoti nepatartina. Jūsų gydymas gali būti neveiksmingas, jeigu negalite vartoti šio vaisto kaip aprašyta toliau.

- Poliežuvinę tabletę iš lizdinės plokštelės išimkite tik tada, kai ją ketinate vartoti.
- Tabletę imkite tik sausomis rankomis.
- Nestumkite tabletės iš lizdinės plokštelės. Nekirkite ir neplėškite plokštelės.
- Nulupkite spalvotą etiketę (1 pav.).
- Švelniai išimkite tabletę (2 pav.). Nesutraiškykite jos.
- Kad vaistas geriausiai įsigertų, padėkite tabletę po liežuvium ir palaukite, kol ji visiškai ištirps (3 pav.). Tabletė ištirps seilėse per kelias sekundes.
- Nenurykite ir nekramtykite tabletės.
- Nevalgykite ir negerkite 10 minučių po tabletės suvartojimo.



1 pav.



2 pav.



3 pav.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Sycrest dozę?**

Jei suvartojote per daug Sycrest, nedelsdami susisieki su gydytoju. Turėkite su savimi vaisto pakuotę. Perdozavimo atveju galite jaustis mieguisti ar pavargę, gali atsirasti neįprasti kūno judesiai, gali būti sunku stovėti ar eiti, dėl žemo kraujo spaudimo gali svaigti galva arba galite jaustis susijaudinę ar sumišę.

### **Pamiršus pavartoti Sycrest**

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jei pamiršote suvartoti vieną dozę, kitą dozę vartokite įprastu laiku. Jei pamiršote suvartoti dvi ar daugiau dozes, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Nustojus vartoti Sycrest**

Jei nustosite vartoti Sycrest, vaisto poveikis baigsis. Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent taip nurodė gydytojas, antraip simptomai gali vėl pasireikšti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Vartojant šį vaistą yra pastebėta sunkių šalutinių poveikių. Jeigu Jums pasireikštų bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:

- alerginės reakcijos (paprastai jos pasireiškia tokiu poveikių deriniu, kaip sunkumas kvėpuoti ar ryti, veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, odos bėrimas, niežulys ir padažnėjęs širdies plakimas);
- staigus kūno temperatūros padidėjimas kartu su prakaitavimu, dažnu širdies plakimu, stiprių raumenų stinguliu, sumišimu ir kraujospūdžio svyravimais, galintis sukelti komą;
- konvulsijos ar traukuliai;
- alpuly;
- pargriuvimai, kurių priežastis gali būti vienas ar keli iš šių nepageidaujamų reiškinių: mieguistumas, staigus kraujospūdžio sumažėjimas atsistojus, svaigulys bei gebėjimo judėti ir pusiausvyros pokyčiai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsirado:

- padidėjusį cukraus kiekį kraujyje rodantys požymiai, tokie kaip pernelyg didelis troškulys, alkis ar šlapinimasis, silpnumas ar cukrinio diabeto pablogėjimo pradžia;
- į kirmino judėjimą panašūs liežuvio judesiai ar kitokie nekontroliuojami liežuvio, burnos, skruostų ar žandikaulio judesiai, galintys išplisti į rankas ir kojas.

Kiti šalutiniai poveikiai, pastebėti vartojant šį vaistą.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- nerimas;
- mieguistumas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kūno svorio padidėjimas;
- apetito padidėjimas;
- lėti ar ilgalaikiai raumenų susitraukimai;
- neramumas;
- nevalingi raumenų susitraukimai;
- lėti judesiai, drebulys;
- slopinimas;
- galvos svaigimas;
- pykinimas;
- skonio pokyčiai;
- liežuvio aptirpimo pojūtis arba aptirpimo pojūtis burnoje;
- padidėjęs seilių išsiskyrimas (seilėtekis).
- raumenų įtampa;
- nuovargis;
- padidėjęs kepenų baltymų lygis.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- neįprasti raumenų judesiai: grupė simptomų, vadinamų ekstrapiramidiniais simptomais (EPS), tarp jų vienas ar keletas iš šių simptomų: neįprasti raumenų, liežuvio ar žandikaulio judesiai, lėti ir ilgai trunkantys raumenų susitraukimai, raumenų spazmai, drebulys, neįprasti akių judesiai, nevalingi raumenų susitraukimai, lėti judesiai arba neramumas;
- nemalonūs pojūčiai kojose (tai dar vadinama neramių kojų sindromu);
- kalbos sutrikimai;
- neįprastai lėtas arba greitas širdies plakimas;
- širdies laidumo blokada;
- elektrokardiogramos pokyčiai (QT intervalo pailgėjimas);
- mažas kraujospūdis stojantis;
- mažas kraujospūdis;
- liežuvio dilgčiojimas arba dilgčiojimas burnoje;
- patinęs arba skausmingas liežuvis;
- pasunkėjęs rijimas;
- opelės, perštėjimas, paraudimas, patinimas ir pūslelės burnoje;
- lytinė disfunkcija;
- nereguliarios menstruacijos.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1000 pacientų):

- pakitęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis;
- sunkumas nukreipti žvilgsnį;
- plaučių kraujagyslėse susidarę kraujo krešuliai, sukeltantys krūtinės skausmą ir dusulį;
- raumenų liga, pasireiškianti nepaaiškinamu gėlimu ir skausmais;
- krūtų padidėjimas vyrams;
- pieno ar skysčio tekėjimas iš krūties.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Sycrest**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir kartono dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šį vaistą laikykite gamintojo pakuotėje, kad būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Sycrest sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra azenapinas.
- Kiekvienoje Sycrest 5 mg poliežuvinėje tabletėje yra 5 mg azenapino.
- Kiekvienoje Sycrest 10 mg poliežuvinėje tabletėje yra 10 mg azenapino.
- Tikslus kiekis nurodytas ant Jūsų Sycrest tablečių pakuotės.

– Pagalbinės medžiagos yra želatina ir manitolis (E421).

### **Sycrest išvaizda ir kiekis pakuotėje**

5 mg poliežuvinės tabletės yra baltos arba beveik baltos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „5“.

10 mg poliežuvinės tabletės yra baltos arba beveik baltos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje pažymėta „10“.

Poliežuvinės tabletės tiekiamos nulupamosiose lizdinėse plokštelėse, kurių kiekvienoje yra 10 tablečių. Pakuotėje gali būti 20, 60 arba 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.