

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sycrest 5 mg sublingválne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá sublingválna tableta obsahuje 5 mg azenapínu (vo forme maleátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

Okrúhle biele až takmer biele sublingválne tablety, na jednej strane s vyrazením „5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sycrest je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód u dospelých, ktoré sú spojené s bipolárnou poruchou typu I.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná štartovacia dávka Sycrestu v rámci monoterapie je 5 mg dvakrát denne. Jedna dávka sa má užiť ráno a jedna dávka sa má užiť večer. Dávku je možné zvýšiť na 10 mg dvakrát denne na základe individuálnej klinickej odozvy a znášanlivosti. Pozri časť 5.1. V prípade kombinovanej terapie sa odporúča štartovacia dávka 5 mg dvakrát denne. V závislosti od klinickej odozvy a znášanlivosti lieku u jednotlivých pacientov je možné dávku zvýšiť na 10 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny populácie

Starší pacienti

Sycrest sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti. Dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí majú klírens kreatinínu menej ako 15 ml/min nie sú žiadne skúsenosti s azenapínom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U niektorých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) nemožno vylúčiť možnosť zvýšených plazmatických hladín azenapínu a odporúča sa opatrnosť. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sa pozoroval 7-násobný nárast expozície azenapínu. Sycrest sa preto u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii (vo veku 10 – 17 rokov) s manickými alebo zmiešanými epizódami spojenými s bipolárnou poruchou typu I sa vykonala farmakokinetická štúdia a krátkodobá štúdia účinnosti a bezpečnosti. Dlhodobá bezpečnosť v tejto populácii sa skúmala v 50-týždňovej otvorenej

nekontrolovanej predĺženej štúdií. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tableta sa nemá vybrať z blistra, pokiaľ ju pacient nie je pripravený užiť. Pri zaobchádzaní s tabletou je potrebné mať suché ruky. Tableta sa nemá pretláčať cez obal. Obal tablety sa nesmie prestrihnúť ani pretrhnúť. Farebný štítok sa má stiahnuť a tableta sa má opatrne vybrať. Tableta sa nesmie drviť.

Aby sa zabezpečila optimálna absorpcia, sublingválne tablety Sycrest sa majú vložiť pod jazyk a nechať úplne rozpustiť. Tableta sa rozpustí v slinách v priebehu niekoľkých sekúnd. Sublingválne tablety Sycrest sa nemajú hrýzť ani prehĺtať. Po podaní sa nemá počas 10 minút jesť ani piť.

Keď sa používa v kombinácii s inými liekmi, Sycrest sa má užiť ako posledný.

Liečba Sycrestom sa neodporúča u pacientov, ktorí nie sú schopní dodržiavať tento spôsob podávania, pretože biologická dostupnosť azenapínu pri prehĺtaní je nízka (< 2 % pri perorálnej tabletovej liekovej forme).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starší pacienti so psychózou spojenou s demenciou

Starší pacienti so psychózou spojenou s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, majú zvýšené riziko úmrtia.

Sycrest nie je schválený na liečbu pacientov so psychózou spojenou s demenciou a neodporúča sa používať u tejto osobitnej skupiny pacientov.

Neuroleptický malígny syndróm

V súvislosti s antipsychotikami vrátane azenapínu sa hlásil výskyt neuroleptického malígneho syndrómu (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou nestabilitou, zmenou stavu vedomia a zvýšenou hladinou sérovej kreatínfosfokinázy. K ďalším klinickým prejavom môže patriť myoglobinúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek.

V prípade, že sa u pacienta rozvinú prejavy a symptómy naznačujúce NMS, Sycrest sa musí vysadiť.

Záchvaty

V klinických skúšaní sa počas liečby azenapínom príležitostne hlásili prípady záchvatov. Sycrest sa má preto používať opatrne u pacientov, ktorí majú záchvatovú poruchu v anamnéze alebo majú stavy spojené so záchvatmi.

Samovražda

Pri psychotických ochoreniach a bipolárnej poruche je prítomná možnosť pokusu o samovraždu a vysoko rizikových pacientov treba popri liečbe dôkladne sledovať.

Ortostatická hypotenzia

Azenapín môže najmä v úvode liečby vyvolať ortostatickú hypotenziu a synkopu, čo pravdepodobne súvisí s jeho antagonistickými α 1-adrenergickými vlastnosťami. Starší pacienti sú zvlášť vystavení riziku výskytu ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.8). V klinických skúšaní sa počas liečby Sycrestom príležitostne hlásili prípady synkopy. Sycrest sa má použiť s opatrnosťou u starších pacientov a u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhanie srdca, infarkt alebo ischémia myokardu, poruchy prevodného systému), s cerebrálnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Tardívna dyskinéza

Lieky s antagonistickými vlastnosťami na dopamínových receptoroch sa spájajú s indukciou tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. V klinických skúšaníach sa počas liečby azenapínom príležitostne hlásili prípady tardívnej dyskinézy. Nástup extrapyramídových symptómov je rizikovým faktorom pre tardívnu dyskinézu. Ak sa u pacienta liečeného Sycrestom vyskytnú prejavy a symptómy tardívnej dyskinézy, je treba zvážiť vysadenie liečby.

Hyperprolaktinémia

U niektorých pacientov liečených Sycrestom sa pozorovalo zvýšenie hladiny prolaktínu. V klinických skúšaníach sa v súvislosti s abnormálnou hladinou prolaktínu hlásilo niekoľko nežiaducich reakcií.

Interval QT

Klinicky významné predĺženie QT v súvislosti s azenapínom sa nezdá byť pravdepodobné. Opatrne sa musí postupovať pri predpisovaní Sycrestu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením QT v rodinnej anamnéze a pri súčasnom používaní s inými liekmi, ktoré predlžujú interval QT.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby azenapínom sa zriedkavo hlásila hyperglykémia alebo exacerbácia už existujúceho diabetu. Hodnotenie súvislosti medzi používaním atypických antipsychotík a abnormalitami glukózy komplikuje možnosť zvýšeného sprievodného rizika diabetes mellitus u pacientov so schizofréniou alebo bipolárnou poruchou a zvyšujúca sa incidencia diabetes mellitus v celkovej populácii. U diabetických pacientov a u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik diabetes mellitus sa odporúča náležité monitorovanie klinického stavu.

Dysfágia

Antipsychotická liečba bola spojená s dysmotilitou pažeráka a s aspiráciou. U pacientov liečených Sycrestom sa príležitostne hlásili prípady dysfágie.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotiká môžu narúšať schopnosť organizmu znižovať vnútornú telesnú teplotu. Z klinických skúšaní vyplýva, že azenapín nevyvoláva klinicky významnú dysreguláciu telesnej teploty. Ak sa Sycrest predpisuje pacientom, ktorí sa ocitnú v situáciách vedúcich k zvýšeniu vnútornej telesnej teploty, napr. namáhavé cvičenie, vystavenie nadmerným teplotám, súbežná liečba liekmi s anticholinergickou aktivitou alebo dehydratácia, odporúča sa vhodná starostlivosť.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene

Expozícia azenapínu je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) 7-násobne zvýšená. Sycrest sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Pri predpisovaní Sycrestu majú lekári posúdiť riziká a prínosy u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s Lewyho telieskami (DLB, Dementia with Lewy Bodies), pretože v oboch skupinách môže byť zvýšené riziko neuroleptického malígneho syndrómu, ako aj zvýšená citlivosť na antipsychotiká. Táto zvýšená citlivosť sa môže okrem extrapyramídových symptómov prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nestabilitou s častým výskytom pádov.

Pády

Azenapín môže vyvolať nežiaduce účinky ako sú somnolencia, ortostatická hypotenzia, závraty a extrapyramídové príznaky, ktoré môžu viesť k pádom a následne k zlomeninám alebo iným poraneniam. Pacienti s rizikom pádu sa majú pred predpísaním azenapínu posúdiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na primárne účinky azenapínu na centrálny nervový systém (CNS) (pozri časť 4.8) sa má pri jeho užívaní v kombinácii s ďalšími liekmi s centrálnym účinkom postupovať opatrne. Pacienti majú byť informovaní, aby sa počas užívania Sycrestu vyhli alkoholu.

Možný vplyv iných liekov na účinok Sycrestu

Azenapín sa primárne vylučuje priamou glukuronidáciou pomocou UGT1A4 a oxidatívnu metabolizáciou prostredníctvom izoenzýmov cytochrómu P450 (hlavne CYP1A2). Skúmali sa možné účinky inhibítorov a induktora niektorých uvedených enzýmových dráh na farmakokinetiku azenapínu, konkrétne fluvoxamín (inhibítor CYP1A2), paroxetín (inhibítor CYP2D6), imipramín (inhibítor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidín (inhibítor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepín (induktor CYP3A4/1A2) a valproát (inhibítor UGT). Žiadny z interagujúcich liekov okrem fluvoxamínu nespôsobil klinicky významné zmeny vo farmakokinetike azenapínu.

Počas kombinovaného podávania jednorazovej dávky azenapínu 5 mg a fluvoxamínu 25 mg dvakrát denne došlo k 29 % nárastu AUC azenapínu. Plná terapeutická dávka fluvoxamínu by pravdepodobne spôsobila vyšší nárast plazmatickej koncentrácie azenapínu. Preto sa má k súbežnému podávaniu azenapínu a fluvoxamínu pristupovať s opatrnosťou.

Možný vplyv Sycrestu na iné lieky

Vzhľadom na α 1-adrenergický antagonizmus s potenciálom pre vyvolanie ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4) môže Sycrest zosilňovať účinky niektorých antihypertenzívnych látok.

Azenapín môže antagonizovať účinok levodopy a agonistov dopamínu. Ak je táto kombinácia považovaná za nevyhnutnú, pre každú liečbu sa má predpísať najnižšia účinná dávka.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že azenapín slabo inhibuje CYP2D6. Klinické štúdie liekových interakcií zamerané na vplyv inhibície CYP2D6 azenapínom preukázali nasledovné výsledky:

- Meral sa pomer dextrořfánu/dextrometorřfánu (DX/DM) ako ukazovateľ aktivity CYP2D6 po súbežnom podaní dextrometorřfánu a azenapínu u zdravých dobrovoľníkov. Liečba azenapínom 5 mg dvakrát denne viedla k nepatrnému poklesu pomeru DX/DM na 0,43, čo svedčí o inhibícii CYP2D6. V rámci tej istej štúdie sa zaznamenal počas podávania 20 mg paroxetínu raz denne pokles pomeru DX/DM na 0,032.
- V samostatnej štúdií nemalo súbežné podanie jednorazovej dávky 75 mg imipramínu a jednorazovej dávky 5 mg azenapínu vplyv na plazmatickú koncentráciu metabolitu dezipramínu (substrát CYP2D6).
- Súbežné podanie jednorazovej dávky 20 mg paroxetínu (substrát a inhibítor CYP2D6) počas liečby azenapínom 5 mg dvakrát denne u 15 zdravých mužov viedlo k takmer 2-násobnému nárastu expozície paroxetínu.

In vivo sa azenapín javí ako nanajvyš slabý inhibítor CYP2D6. Azenapín však môže zvýšiť inhibičný účinok paroxetínu na jeho vlastný metabolizmus.

Sycrest sa má preto podávať s opatrnosťou súbežne s liekmi, ktoré sú substrátmi aj inhibítormi CYP2D6.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Sycrestu u gravidných žien. V štúdiách so zvieratami nebol azenapín teratogénny. V štúdiách so zvieratami sa zistili toxické účinky na matku a embryo (pozri časť 5.3).

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane Sycrestu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové symptómy a/alebo symptómy z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní.

U novorodencov sa hlásili agitovanosť, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Sycrest sa má počas tehotenstva použiť iba v prípade, ak klinický stav ženy vyžaduje liečbu azenapínom a ak potenciálny prínos preváži možné riziko pre plod.

Laktácia

U potkanov sa počas laktácie azenapín vylučoval do mlieka. Nie je známe, či sa azenapín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Laktácia sa má počas liečby Sycrestom ukončiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne poruchy plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Azenapín môže vyvolávať somnolenciu a sedáciu. Preto je potrebné pacientov varovať, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým si nie sú dostatočne istí, že liečba Sycrestom nemá na nich nepriaznivý účinok.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek spojené s použitím azenapínu v klinických skúšaníach boli somnolencia a úzkosť. Hlásili sa závažné reakcie z precitlivenosti. Ďalšie závažné nežiaduce reakcie na liek sú podrobnejšie opísané v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Incidencia nežiaducich reakcií na liek spojených s liečbou azenapínom je uvedená v tabuľke nižšie. Tabuľka je založená na nežiaducich reakciách hlásených počas klinických skúšaní a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh.

Všetky nežiaduce reakcie na liek sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				neutropénia	
Poruchy imunitného systému			alergické reakcie		
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla	hyperglykémia		
Psychické poruchy	úzkosť				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému	somnolencia	dystónia, akatízia, dyskinéza, parkinsonizmus, sedácia, závraty, dysgeúzia	synkopa, záchvat, extrapyramídová porucha, dyzartria, syndróm nepokojných nôh	neuroleptický malígny syndróm	
Poruchy oka				porucha akomodácie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			sínusová bradykardia, ramienková blokáda, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, sínusová tachykardia		
Poruchy ciev			ortostatická hypotenzia, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				pulmonálna embólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		orálna hypestézia, nauzea, zvýšená sekrécia slín	opuchnutý jazyk, dysfágia, glosodýnia, orálna parestézia, ranky na sliznici úst (vriedky, pl'uzgiere a zápal)		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alanínaminotransferázy			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					pády*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová stuhnutosť		rabdomyolýza	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorodecký abstinencný syndróm (pozri 4.6)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia, amenorea	gynekomastia, galaktorea	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava			

*Pozri podčasť „Pády“ nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V klinických skúšaní bol výskyt extrapyramídových symptómov u pacientov liečených azenapínom vyšší ako pri placebe (15,4 % oproti 11,0 %).

Krátkodobé (6 týždňov) klinické skúšaní u pacientov so schizofréniou liečených azenapínom poukázali na vzťah medzi dávkou a odpoveďou pri akatízií a zvyšujúci sa trend s vyššími dávkami pri parkinsonizme.

Na základe malej farmakokinetickej štúdie sa pediatrickí pacienti pri začiatkovej dávke azenapínu zdali byť citlivejší na dystóniu v prípade, že sa nedodržala pozvoľná vzostupná titračná schéma dávky (pozri časť 5.2). Výskyt dystónie v pediatrických klinických skúšaní s použitím pozvoľnej vzostupnej titračnej schémy dávky bol podobný ako v skúšaní u dospelých pacientov.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V kombinovaných krátkodobých a dlhodobých skúšaní pri schizofrénií a bipolárnej mánii u dospelých bola priemerná zmena telesnej hmotnosti pri azenapíne 0,8 kg. V krátkodobých skúšaní pri schizofrénií bol podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (v koncovom bode ≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty) 5,3 % pri azenapíne v porovnaní s 2,3 % pri placebe. V krátkodobých skúšaní s flexibilnou dávkou pri bipolárnej mánii bol podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (v koncovom bode ≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty) 6,5 % pri azenapíne v porovnaní s 0,6 % pri placebe.

V 3-týždňovom, placebo kontrolovanom, randomizovanom skúšaní účinnosti a bezpečnosti s fixnou dávkou u pediatrických pacientov vo veku 10 – 17 rokov s bipolárnou poruchou typu I, bola priemerná zmena telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty po koncový bod pri dávkach placebo a azenapínu 2,5 mg, 5 mg a 10 mg dvakrát denne 0,48; 1,72; 1,62 a 1,44 kg, v uvedenom poradí. Podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty v 21. dni) bol 14,1 % pri dávke azenapínu 2,5 mg dvakrát denne, 8,9 % pri dávke azenapínu 5 mg dvakrát denne a 9,2 % pri dávke azenapínu 10 mg dvakrát denne, v porovnaní s 1,1 % pri placebe. V dlhodobom predĺženom skúšaní (50 týždňov) sa celkovo u 34,8 % osôb vyskytlo klinicky významné zvýšenie telesnej hmotnosti (t.j. ≥ 7 % zvýšenie telesnej hmotnosti v koncovom bode). Celkové priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti v koncovom bode štúdie bolo 3,5 (5,76) kg.

Ortostatická hypotenzia

Výskyt ortostatickej hypotenzie u starších osôb bol 4,1 % v porovnaní s 0,3 % v kombinovanej populácii fázy 2/3 skúšania.

Pády

Pády sa môžu vyskytnúť ako dôsledok jednej alebo viacerých nežiaducich udalostí ako sú: somnolencia, ortostatická hypotenzia, závraty, extrapyramídové príznaky.

Hepatálne enzýmy

Často, najmä v ranej fáze liečby, sa pozorovali prechodné, asymptomatické zvýšenia hladiny pečeňových transamináz, alaníntransferázy (ALT), aspartáttransferázy (AST).

Ďalšie zistenia

U pacientov liečených azenapínom sa hlásili cerebrovaskulárne príhody, avšak nie je žiaden dôkaz o nadmernej incidencii oproti tomu, čo sa očakáva u dospelých vo veku medzi 18 a 65 rokov.

Azenapín má anestetické vlastnosti. Priamo po podaní sa môžu vyskytnúť orálna hypestézia a orálna parestézia a zvyčajne vymiznú v priebehu 1 hodiny.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených azenapínom zaznamenali hlásenia závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, angioedému, opuchu jazyka a hrdla (faryngeálny edém).

Pediatrická populácia

Azenapín nie je indikovaný na liečbu u detských a dospelých pacientov vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.2).

Klinicky relevantné nežiaduce udalosti zistené v pediatrických skúšaniach u pacientov s bipolárnou poruchou a schizofréniou boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v skúšaniach u dospelých pacientov s bipolárnou poruchou a schizofréniou.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$ a najmenej dvojnásobná hodnota oproti placebo) u pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou typu I boli somnolencia, sedácia, závrat, dysgeúzia, orálna hypestézia, orálna parestézia, nauzea, zvýšená chuť do jedla, únava a zvýšená telesná hmotnosť (pozri *Zvýšenie telesnej hmotnosti* vyššie).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (podiel pacientov $\geq 5\%$ a najmenej dvojnásobná hodnota oproti placebo) u pediatrických pacientov so schizofréniou boli somnolencia, sedácia, akatízia, závrat a orálna hypestézia. Pri dávke Sycrestu 2,5 mg dvakrát denne (9,5 %) a dávke Sycrestu 5 mg dvakrát denne (13,1 %) bol štatisticky významne vyšší výskyt pacientov s $\geq 7\%$ prírastkom telesnej hmotnosti (z východiskovej hodnoty po koncový bod) v porovnaní s placebom (3,1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V programe s azenapínom sa hlásilo niekoľko prípadov predávkovania. Hlásené odhadované dávky boli medzi 15 a 400 mg. Vo väčšine prípadov nebolo zrejmé, či sa azenapín užil sublingválne. Nežiaduce reakcie spojené s liečbou zahŕňali agitovanosť a zmätenosť, akatíziu, orofaciálnu dystóniu, sedáciu a asymptomatické nálezy na EKG (bradykardiu, supraventrikulárne komplexy, intraventrikulárne predĺženie prevodu).

Nie sú známe špecifické informácie o liečbe predávkovania Sycrestom. Pre Sycrest neexistuje žiadne špecifické antidotum. Má sa zvážiť možnosť účinku viacerých liekov. Na detegovanie možných arytmií je nevyhnutné kardiovaskulárne monitorovanie a manažment predávkovania sa má zamerať na podpornú liečbu, udržanie primeranej oxygenácie a ventilácie dýchacích ciest, ako aj manažment symptómov. Hypotenzia a obehový kolaps sa majú liečiť náležitými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo sympatomimetické liečivá (adrenalin a dopamín sa nemajú použiť, keďže stimulácia beta-receptorov môže zhoršiť hypotenziu v podmienkach alfa-blokády indukovanej Sycrestom). V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa majú podať anticholinergiká. Dôkladný lekársky dozor a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient neuzdraví.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, antipsychotiká, ATC kód: N05AH05

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku azenapínu nie je úplne preskúmaný. Na základe jeho receptorovej farmakológie sa však predpokladá, že účinnosť azenapínu je sprostredkovaná prostredníctvom kombinovanej antagonistickej aktivity na D2 a 5-HT_{2A} receptoroch. Účinky na iných receptoroch, napr. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 a α ₂-adrenergických receptoroch, môžu tiež prispievať ku klinickému účinku azenapínu.

Farmakodynamické účinky

Azenapín vykazuje vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, a 5-HT₇ receptorom, dopamínovým D₂, D₃, D₄, a D₁ receptorom, α ₁ a α ₂-adrenergickým receptorom a histamínovým H₁ receptorom, a strednú afinitu k H₂ receptorom. V testoch *in vitro* pôsobí azenapín ako antagonist na tieto receptory. Azenapín nemá významnú afinitu k muskarínovým cholinergickým receptorom.

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť pri bipolárnej poruche typu I

Účinnosť azenapínu v liečbe DSM IV manickej alebo zmiešanej epizódy bipolárnej poruchy typu I so psychotickými črtami alebo bez nich sa hodnotila v dvoch 3-týždňových monoterapeutických randomizovaných dvojito zaslepených, s flexibilnou dávkou, placebom a aktívnou kontrolou (olanzapínom) kontrolovaných skúšaní s podobným dizajnom, ktoré zahŕňali 488 a 489 pacientov. Všetci pacienti vyhovovali podľa Diagnostického a štatistického manuálu pre duševné poruchy, 4. vydanie (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) diagnostickým kritériám pre aktuálnu prítomnosť manickej epizódy (DSM-IV 296.4x) alebo zmiešanej epizódy (DSM-IV 296.6x) bipolárnej poruchy typu I a podľa hodnotiacej škály „Young Mania“ (Y-MRS, Young Mania Rating Scale) mali pri skríningu a východiskovej hodnote skóre ≥ 20 . Pacienti s rýchlym cyklovaním boli vylúčení z týchto štúdií. Azenapín preukázal vyššiu účinnosť oproti placebo v znižovaní manických symptómov v priebehu 3 týždňov. Bodové odhady [95 % IS] pre zmenu z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ v YMRS použitím analýzy LOCF boli v týchto dvoch štúdiách nasledovné:

-11,5 [-13,0, -10,0] pre azenapín oproti -7,8 [-10,0, -5,6] pre placebo a

-10,8 [-12,3, -9,3] pre azenapín oproti -5,5 [-7,5, -3,5] pre placebo.

Štatisticky významný rozdiel medzi azenapínom a placebom sa pozoroval už na 2. deň.

Pacienti z dvoch pivotných 3-týždňových skúšaní boli sledovaní počas ďalších 9 týždňov predĺženého skúšania. V tomto skúšaní sa po 12 týždňoch randomizovanej liečby preukázal počas epizódy udržiavací účinok.

V jednom dvojito zaslepenom, paralelne skupinovom, 3-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní s fixnou dávkou u osôb s bipolárnou poruchou typu I s akútnou manickou alebo zmiešanou epizódou bolo zahrnutých 367 pacientov, z ktorých 126 užívalo placebo, 122 užívalo azenapín 5 mg dvakrát denne a 119 užívalo azenapín 10 mg dvakrát denne, sa splnila hypotéza primárnej účinnosti. Obe dávky azenapínu (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne) boli lepšie ako placebo a preukázali štatisticky významné zlepšenie v zmene z východiskovej hodnoty v celkovom skóre Y-MRS v 21. deň v porovnaní s placebom. Na základe analýzy LOCF vrátane všetkých liečených pacientov, rozdiel v priemernej zmene najmenších štvorcov (least squares, LS) z východiskovej hodnoty k 21. dňu v celkovom skóre Y-MRS medzi azenapínom 5 mg dvakrát denne a placebom bol -3,1 bodu (95% IS [-5,7, -0,5], p-hodnota = 0,0183). Rozdiel v priemernej zmene LS z východiskovej hodnoty k 21. dňu v celkovom skóre Y-MRS medzi azenapínom 10 mg dvakrát denne a placebom bol -3,0 bodu (95% IS [-5,6, -0,4], p-hodnota = 0,0244). Štatisticky významný rozdiel medzi azenapínom a placebom sa

pozoroval už v 2. deň. V tomto krátkodobom, fixnou dávkou kontrolovanom skúšaní sa nezaznamenal dôkaz pridanej hodnoty pri dávke 10 mg dvakrát denne v porovnaní s dávkou 5 mg dvakrát denne.

V 12-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom 326 pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, so psychotickými rysmi alebo bez nich, ktorí počas dvoch týždňov čiastočne neodpovedali na monoterapiu lítiom alebo valproátom v terapeutickej sérovej hladine, viedlo pridanie azenapínu ako doplnkovej liečby k lepšej účinnosti v redukcii manických symptómov oproti monoterapii lítiom alebo valproátom v 3. týždni (bodové odhady [95 % IS] pre zmenu z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ v YMRS použitím analýzy LOCF boli -10,3 [-11,9, -8,8] pre azenapín a -7,9 [-9,4, -6,4] pre placebo) a v 12. týždni (-12,7 [-14,5, -10,9] pre azenapín a -9,3 [-11,8, -7,6] pre placebo).

Pediatrická populácia

Azenapín nie je indikovaný na liečbu u detských a dospelých pacientov vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť Sycrestu sa hodnotila u 403 pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou typu I, ktorí sa zúčastnili samostatného 3-týždňového, placebom kontrolovaného, dvojito zaslepeného skúšania, z toho 302 pacientov užívalo fixné dávky Sycrestu v rozmedzí od 2,5 mg do 10 mg dvakrát denne. Výsledky štúdie preukázali štatisticky významnú prevahu všetkých troch dávok Sycrestu v zlepšení celkového skóre hodnotiacej škály „Young Mania“ (YMRS, Young Mania Rating Scale) meraného pomocou zmeny z východiskovej hodnoty k 21. dňu, v porovnaní s placebom. Dlhodobá účinnosť nemohla byť preukázaná v 50-týždňovom nekontrolovanom otvorenom predĺženom skúšaní. Klinicky relevantné nežiaduce reakcie identifikované v pediatrických skúšaniach boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v skúšaniach u dospelých. Nežiaduce účinky liečby na zvýšenie telesnej hmotnosti a na plazmatický profil lipidov sa však zdali byť závažnejšie ako účinky pozorované v skúšaniach u dospelých.

Účinnosť Sycrestu sa nepreukázala v 8-týždňovom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s fixnou dávkou u 306 dospelých pacientov vo veku 12 – 17 rokov so schizofréniou pri dávkach 2,5 a 5 mg dvakrát denne.

Pediatrické štúdie so Sycrestom boli vykonané s použitím ochutených sublingválnych tabliet. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sycrestom v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie s bipolárnou poruchou typu I (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Azenapín sa po sublingválnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú medzi 0,5 až 1,5 hodinami. Absolútna biologická dostupnosť sublingválneho azenapínu 5 mg je 35 %. Absolútna biologická dostupnosť azenapínu po prehltnutí je nízka (< 2 % pre perorálnu tabletovú formu). Požitie vody niekoľko (2 alebo 5) minút po podaní azenapínu spôsobilo zníženie (19 % a 10 %, v uvedenom poradí) expozície azenapínu. Preto sa po podaní nemá počas 10 minút jesť ani piť (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Azenapín sa rýchlo distribuuje a má veľký distribučný objem (približne 20 – 25 l/kg), čo svedčí o rozsiahlej extravaskulárnej distribúcii. Azenapín sa vo veľkej miere (95 %) viaže na plazmatické proteíny vrátane albumínu a α 1-kyslého glykoproteínu.

Biotransformácia

Azenapín podlieha rozsiahlej metabolizácii. Primárnymi metabolickými dráhami azenapínu sú priama glukuronidácia (sprostredkovaná UGT1A4) a oxidácia a demetylácia sprostredkovaná cytochrómom P450 (primárne CYP1A2, s prispením 2D6 a 3A4). V štúdiu *in vivo* na ľuďoch s rádioaktívne označeným azenapínom predstavoval hlavný metabolit v plazme azenapín N⁺-glukuronid; ďalšie boli

N-demetylazepapín, N-demetylazepapín N-karbamoylglukuronid a v menších množstvách nezmenený azepapín. Účinnosť Sycrestu sa primárne viaže na materskú zlúčeninu.

Azepapín je slabým inhibítorom CYP2D6. Azepapín nespôsobuje indukciu aktivity CYP1A2 alebo CYP3A4 v kultúrach ľudských hepatocytov. Súbežné podávanie azepapínu so známymi inhibítormi, induktormi alebo substrátmi týchto metabolických dráh sa skúmalo vo viacerých štúdiách liekových interakcií (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Azepapín je liečivo s vysokým klírensom. Po intravenóznom podaní je klírens 52 l/h. V štúdiu hmotnostnej rovnováhy sa prevažná časť rádioaktívnej dávky detegovala v moči (približne 50 %) a v stolici (približne 40 %); do stolice sa vylúčilo len malé množstvo (5 – 16 %) v nezmenenej forme. Po úvodnej rýchlejšej fáze distribúcie je terminálny polčas azepapínu približne 24 h.

Linearita/nelinearita

Zvýšenie dávky z 5 na 10 mg dvakrát denne (dvojnásobný nárast) vedie k nižšiemu než lineárnemu nárastu (1,7-násobok) rozsahu expozície aj maximálnej koncentrácie. Nižší než proporčný nárast C_{max} a AUC s dávkou je možné pripísať obmedzeniam v absorpčnej kapacite sliznice úst po sublingválnom podaní.

Počas dávkovania dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne do 3 dní. Farmakokinetika azepapínu v ustálenom stave je vo všeobecnosti podobná farmakokinetike jednorazovej dávky.

Farmakokinetika v osobitných skupinách populácie

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou (Childovo-Pughovo skóre A) alebo stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) poruchou funkcie pečene a osôb s normálnou funkciou pečene bola farmakokinetika azepapínu podobná. U osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sa pozoroval 7-násobný nárast expozície azepapínu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U osôb s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek a u osôb s normálnou funkciou obličiek bola farmakokinetika azepapínu po jednej dávke azepapínu 5 mg podobná.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 15 ml/min nie sú žiadne skúsenosti s azepapínom.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku od 65 do 85 rokov) je expozícia azepapínu približne o 30 % vyššia ako u mladších dospelých.

Pediatrická populácia (deti a dospievajúci)

Vo farmakokinetickej štúdiu s neochutenými sublingválnymi tabletami je u dospievajúcich pacientov (vo veku od 12 do 17 rokov vrátane) farmakokinetika azepapínu pri podávaní dávky 5 mg dvakrát denne podobná tej, ktorá sa pozorovala u dospelých. U dospievajúcich dávka 10 mg dvakrát denne v porovnaní s 5 mg dvakrát denne nevedla k zvýšenej expozícii.

V druhej farmakokinetickej štúdiu s ochutenými sublingválnymi tabletami u pediatrickej populácie (vo veku od 10 do 17 rokov vrátane) viedla dávka 10 mg dvakrát denne k približne dávke úmernému nárastu expozície azepapínu v porovnaní s dávkou 5 mg dvakrát denne.

Pohlavie

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že farmakokinetika azepapínu nevykazuje rozdiely v závislosti na pohlaví.

Rasa

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že farmakokinetika azenapínu nevykazuje žiadne klinicky relevantné účinky v závislosti na rase.

Fajčenie

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že fajčenie, ktoré indukuje CYP1A2, nemá žiadny vplyv na klírens azenapínu. V konkrétnej štúdií sa počas podávania jednorazovej sublingválnej dávky 5 mg a súbežného fajčenia nepozoroval žiadny účinok na farmakokinetiku azenapínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie toxicity po opakovaných dávkach u potkanov a psov preukázali hlavne farmakologické účinky limitujúce dávku, napr. sedáciu. Ďalej sa pozorovali prolaktínom sprostredkované účinky na prsné žľazy a poruchy estrálneho cyklu. U psov viedli vysoké perorálne dávky k hepatotoxicite, čo sa nepozorovalo po chronickej intravenózne aplikácii. Azenapín má určitú afinitu k tkanivám s obsahom melanínu. Pri testovaní *in vitro* však nevykazoval fototoxicitu. Okrem toho sa pri histopatologických vyšetreniach očí psov chronicky liečených azenapínom neodhalili žiadne známky očnej toxicity, čo svedčí o absencii rizika fototoxicity. V súbore testov nebol azenapín genotoxický. V štúdiách subkutánnej karcinogenity u potkanov a myši sa nepozorovalo žiadne zvýšenie incidencií tumorov. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali len pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Azenapín nepostihoval fertilitu u potkanov a nebol teratogénny u potkanov a králikov. V štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov sa pozorovala embryotoxicita. Azenapín spôsobil miernu materskú toxicitu a miernu retardáciu vývinu fetálneho skeletu. Po perorálnom podávaní gravidným samiciam králikov počas periódy organogenézy azenapín pri vysokej dávke 15 mg.kg⁻¹ dvakrát denne nežiaduco ovplyvnil telesnú hmotnosť. Pri tejto dávke došlo k poklesu telesnej hmotnosti plodu. Pri intravenóznom podávaní azenapínu gravidným samiciam králikov sa nepozorovali žiadne známky embryotoxicity. U potkanov sa po perorálnom alebo intravenóznom podávaní počas organogenézy alebo gestácie pozorovala embryofetálna toxicita (nárast postimplantačných strát, zníženie hmotnosti plodu a oneskorenie osifikácie). U potomkov potkaních samíc liečených počas gestácie a laktácie sa pozorovala zvýšená neonatálna mortalita. Zo štúdie zámény pestúnov (cross-fostering) vyplynulo, že azenapínom indukované peri- a postnatálne straty sú spôsobené skôr poškodením mláďat ako zmenou laktačného správania matiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

želatína
manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Odlepovateľné hliník/hliníkové blistre v škatuliach po 20, 60 alebo 100 sublingválnych tabliet v jednej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. mája 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Sycrest 10 mg sublingválne tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá sublingválna tableta obsahuje 10 mg azenapínu (vo forme maleátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sublingválna tableta

Okrúhle biele až takmer biele sublingválne tablety, na jednej strane s vyrazením „10“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Sycrest je indikovaný na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód u dospelých, ktoré sú spojené s bipolárnou poruchou typu I.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná štartovacia dávka Sycrestu v rámci monoterapie je 5 mg dvakrát denne. Jedna dávka sa má užiť ráno a jedna dávka sa má užiť večer. Dávku je možné zvýšiť na 10 mg dvakrát denne na základe individuálnej klinickej odozvy a znášanlivosti. Pozri časť 5.1. V prípade kombinovanej terapie sa odporúča štartovacia dávka 5 mg dvakrát denne. V závislosti od klinickej odozvy a znášanlivosti lieku u jednotlivých pacientov je možné dávku zvýšiť na 10 mg dvakrát denne.

Osobitné skupiny populácie

Starší pacienti

Sycrest sa má u starších pacientov používať s opatrnosťou. U pacientov vo veku 65 rokov a starších sú k dispozícii obmedzené údaje o účinnosti. Dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, ktorí majú klírens kreatinínu menej ako 15 ml/min nie sú žiadne skúsenosti s azenapínom.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky. U niektorých pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre B) nemožno vylúčiť možnosť zvýšených plazmatických hladín azenapínu a odporúča sa opatrnosť. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sa pozoroval 7-násobný nárast expozície azenapínu. Sycrest sa preto u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča.

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii (vo veku 10 – 17 rokov) s manickými alebo zmiešanými epizódami spojenými s bipolárnou poruchou typu I sa vykonala farmakokinetická štúdia a krátkodobá štúdia účinnosti a bezpečnosti. Dlhodobá bezpečnosť v tejto populácii sa skúmala v 50-týždňovej otvorenej

nekontrolovanej predĺženej štúdií. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Tableta sa nemá vybrať z blistra, pokiaľ ju pacient nie je pripravený užiť. Pri zaobchádzaní s tabletou je potrebné mať suché ruky. Tableta sa nemá pretláčať cez obal. Obal tablety sa nesmie prestrihnúť ani pretrhnúť. Farebný štítok sa má stiahnuť a tableta sa má opatrne vybrať. Tableta sa nesmie drviť.

Aby sa zabezpečila optimálna absorpcia, sublingválne tablety Sycrest sa majú vložiť pod jazyk a nechať úplne rozpustiť. Tableta sa rozpustí v slinách v priebehu niekoľkých sekúnd. Sublingválne tablety Sycrest sa nemajú hrýzť ani prehĺtať. Po podaní sa nemá počas 10 minút jesť ani piť. Keď sa používa v kombinácii s inými liekmi, Sycrest sa má užiť ako posledný.

Liečba Sycrestom sa neodporúča u pacientov, ktorí nie sú schopní dodržiavať tento spôsob podávania, pretože biologická dostupnosť azenapínu pri prehĺtaní je nízka (< 2 % pri perorálnej tabletovej liekovej forme).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Starší pacienti so psychózou spojenou s demenciou

Starší pacienti so psychózou spojenou s demenciou, ktorí sú liečení antipsychotikami, majú zvýšené riziko úmrtia.

Sycrest nie je schválený na liečbu pacientov so psychózou spojenou s demenciou a neodporúča sa používať u tejto osobitnej skupiny pacientov.

Neuroleptický malígny syndróm

V súvislosti s antipsychotikami vrátane azenapínu sa hlásil výskyt neuroleptického malígneho syndrómu (NMS), ktorý je charakterizovaný hypertermiou, svalovou rigiditou, autonómnou nestabilitou, zmenou stavu vedomia a zvýšenou hladinou sérovej kreatínfosfokinázy. K ďalším klinickým prejavom môže patriť myoglobínúria (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek.

V prípade, že sa u pacienta rozvinú prejavy a symptómy naznačujúce NMS, Sycrest sa musí vysadiť.

Záchvaty

V klinických skúšaní sa počas liečby azenapínom príležitostne hlásili prípady záchvatov. Sycrest sa má preto používať opatrne u pacientov, ktorí majú záchvatovú poruchu v anamnéze alebo majú stavy spojené so záchvatmi.

Samovražda

Pri psychotických ochoreniach a bipolárnej poruche je prítomná možnosť pokusu o samovraždu a vysoko rizikových pacientov treba popri liečbe dôkladne sledovať.

Ortostatická hypotenzia

Azenapín môže najmä v úvode liečby vyvolať ortostatickú hypotenziu a synkopu, čo pravdepodobne súvisí s jeho antagonistickými α_1 -adrenergickými vlastnosťami. Starší pacienti sú zvlášť vystavení riziku výskytu ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.8). V klinických skúšaní sa počas liečby Sycrestom príležitostne hlásili prípady synkopy. Sycrest sa má použiť s opatrnosťou u starších pacientov a u pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením (napr. zlyhanie srdca, infarkt alebo ischémia myokardu, poruchy prevodného systému), s cerebrovaskulárnym ochorením alebo stavmi, ktoré predisponujú pacienta k hypotenzii (napr. dehydratácia a hypovolémia).

Tardívna dyskinéza

Lieky s antagonistickými vlastnosťami na dopamínových receptoroch sa spájajú s indukciou tardívnej dyskinézy, ktorá je charakterizovaná rytmickými mimovoľnými pohybmi, najmä jazyka a/alebo tváre. V klinických skúšaníach sa počas liečby azenapínom príležitostne hlásili prípady tardívnej dyskinézy. Nástup extrapyramídových symptómov je rizikovým faktorom pre tardívnu dyskinézu. Ak sa u pacienta liečeného Sycrestom vyskytnú prejavy a symptómy tardívnej dyskinézy, je treba zvážiť vysadenie liečby.

Hyperprolaktinémia

U niektorých pacientov liečených Sycrestom sa pozorovalo zvýšenie hladiny prolaktínu. V klinických skúšaníach sa v súvislosti s abnormálnou hladinou prolaktínu hlásilo niekoľko nežiaducich reakcií.

Interval QT

Klinicky významné predĺženie QT v súvislosti s azenapínom sa nezdá byť pravdepodobné. Opatrne sa musí postupovať pri predpisovaní Sycrestu pacientom so známym kardiovaskulárnym ochorením alebo s predĺžením QT v rodinnej anamnéze a pri súčasnom používaní s inými liekmi, ktoré predlžujú interval QT.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

Počas liečby azenapínom sa zriedkavo hlásila hyperglykémia alebo exacerbácia už existujúceho diabetu. Hodnotenie súvislosti medzi používaním atypických antipsychotík a abnormalitami glukózy komplikuje možnosť zvýšeného sprievodného rizika diabetes mellitus u pacientov so schizofróniou alebo bipolárnou poruchou a zvyšujúca sa incidencia diabetes mellitus v celkovej populácii.

U diabetických pacientov a u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik diabetes mellitus sa odporúča náležité monitorovanie klinického stavu.

Dysfágia

Antipsychotická liečba bola spojená s dysmotilitou pažeráka a s aspiráciou. U pacientov liečených Sycrestom sa príležitostne hlásili prípady dysfágie.

Regulácia telesnej teploty

Antipsychotiká môžu narušovať schopnosť organizmu znižovať vnútornú telesnú teplotu. Z klinických skúšaní vyplýva, že azenapín nevyvoláva klinicky významnú dysreguláciu telesnej teploty. Ak sa Sycrest predpisuje pacientom, ktorí sa ocitnú v situáciách vedúcich k zvýšeniu vnútornej telesnej teploty, napr. namáhavé cvičenie, vystavenie nadmerným teplotám, súbežná liečba liekmi s anticholinergickou aktivitou alebo dehydratácia, odporúča sa vhodná starostlivosť.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie pečene

Expozícia azenapínu je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) 7-násobne zvýšená. Sycrest sa preto u týchto pacientov neodporúča.

Parkinsonova choroba a demencia s Lewyho telieskami

Pri predpisovaní Sycrestu majú lekári posúdiť riziká a prínosy u pacientov s Parkinsonovou chorobou alebo demenciou s Lewyho telieskami (DLB, Dementia with Lewy Bodies), pretože v oboch skupinách môže byť zvýšené riziko neuroleptického malígneho syndrómu, ako aj zvýšená citlivosť na antipsychotiká. Táto zvýšená citlivosť sa môže okrem extrapyramídových symptómov prejavovať zmätenosťou, otupenosťou, posturálnou nestabilitou s častým výskytom pádov.

Pády

Azenapín môže vyvolať nežiaduce účinky ako sú somnolencia, ortostatická hypotenzia, závraty a extrapyramídové príznaky, ktoré môžu viesť k pádom a následne k zlomeninám alebo iným poraneniam. Pacienti s rizikom pádu sa majú pred predpísaním azenapínu posúdiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na primárne účinky azenapínu na centrálny nervový systém (CNS) (pozri časť 4.8) sa má pri jeho užívaní v kombinácii s ďalšími liekmi s centrálnym účinkom postupovať opatrne. Pacienti majú byť informovaní, aby sa počas užívania Sycrestu vyhli alkoholu.

Možný vplyv iných liekov na účinok Sycrestu

Azenapín sa primárne vylučuje priamou glukuronidáciou pomocou UGT1A4 a oxidatívnou metabolizáciou prostredníctvom izoenzýmov cytochrómu P450 (hlavne CYP1A2). Skúmali sa možné účinky inhibítorov a induktora niektorých uvedených enzýmových dráh na farmakokinetiku azenapínu, konkrétne fluvoxamín (inhibítor CYP1A2), paroxetín (inhibítor CYP2D6), imipramín (inhibítor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidín (inhibítor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepín (induktor CYP3A4/1A2) a valproát (inhibítor UGT). Žiadny z interagujúcich liekov okrem fluvoxamínu nespôsobil klinicky významné zmeny vo farmakokinetike azenapínu.

Počas kombinovaného podávania jednorazovej dávky azenapínu 5 mg a fluvoxamínu 25 mg dvakrát denne došlo k 29 % nárastu AUC azenapínu. Plná terapeutická dávka fluvoxamínu by pravdepodobne spôsobila vyšší nárast plazmatickej koncentrácie azenapínu. Preto sa má k súbežnému podávaniu azenapínu a fluvoxamínu pristupovať s opatrnosťou.

Možný vplyv Sycrestu na iné lieky

Vzhľadom na α 1-adrenergický antagonizmus s potenciálom pre vyvolanie ortostatickej hypotenzie (pozri časť 4.4) môže Sycrest zosilňovať účinky niektorých antihypertenzívnych látok.

Azenapín môže antagonizovať účinok levodopy a agonistov dopamínu. Ak je táto kombinácia považovaná za nevyhnutnú, pre každú liečbu sa má predpísať najnižšia účinná dávka.

Štúdie *in vitro* naznačujú, že azenapín slabo inhibuje CYP2D6. Klinické štúdie liekových interakcií zamerané na vplyv inhibície CYP2D6 azenapínom preukázali nasledovné výsledky:

- Meral sa pomer dextrořfánu/dextrometorřfánu (DX/DM) ako ukazovateľ aktivity CYP2D6 po súbežnom podaní dextrometorřfánu a azenapínu u zdravých dobrovoľníkov. Liečba azenapínom 5 mg dvakrát denne viedla k nepatrnému poklesu pomeru DX/DM na 0,43, čo svedčí o inhibícii CYP2D6. V rámci tej istej štúdie sa zaznamenal počas podávania 20 mg paroxetínu raz denne pokles pomeru DX/DM na 0,032.
- V samostatnej štúdii nemalo súbežné podanie jednorazovej dávky 75 mg imipramínu a jednorazovej dávky 5 mg azenapínu vplyv na plazmatickú koncentráciu metabolitu dezipramínu (substrát CYP2D6).
- Súbežné podanie jednorazovej dávky 20 mg paroxetínu (substrát a inhibítor CYP2D6) počas liečby azenapínom 5 mg dvakrát denne u 15 zdravých mužov viedlo k takmer 2-násobnému nárastu expozície paroxetínu.

In vivo sa azenapín javí ako nanajvyš slabý inhibítor CYP2D6. Azenapín však môže zvýšiť inhibičný účinok paroxetínu na jeho vlastný metabolizmus.

Sycrest sa má preto podávať s opatrnosťou súbežne s liekmi, ktoré sú substrátmi aj inhibítormi CYP2D6.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Sycrestu u gravidných žien. V štúdiách so zvieratami nebol azenapín teratogénny. V štúdiách so zvieratami sa zistili toxické účinky na matku a embryo (pozri časť 5.3).

U novorodencov po pôrode, ktorí boli vystavení počas tretieho trimestra gravidity antipsychotikám (vrátane Sycrestu), existuje riziko vzniku nežiaducich reakcií zahŕňajúcich extrapyramídové symptómy a/alebo symptómy z vysadenia lieku, ktoré sa môžu líšiť v závažnosti a trvaní.

U novorodencov sa hlásili agitovanosť, hypertónia, hypotónia, tremor, somnolencia, respiračná tieseň alebo ťažkosti pri kŕmení. Preto majú byť novorodenci starostlivo sledovaní.

Sycrest sa má počas tehotenstva použiť iba v prípade, ak klinický stav ženy vyžaduje liečbu azenapínom a ak potenciálny prínos preváži možné riziko pre plod.

Laktácia

U potkanov sa počas laktácie azenapín vylučoval do mlieka. Nie je známe, či sa azenapín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Laktácia sa má počas liečby Sycrestom ukončiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách sa nepozorovali žiadne poruchy plodnosti (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Azenapín môže vyvolávať somnolenciu a sedáciu. Preto je potrebné pacientov varovať, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, až kým si nie sú dostatočne istí, že liečba Sycrestom nemá na nich nepriaznivý účinok.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek spojené s použitím azenapínu v klinických skúšaních boli somnolencia a úzkosť. Hlásili sa závažné reakcie z precitlivenosti. Ďalšie závažné nežiaduce reakcie na liek sú podrobnejšie opísané v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Incidencia nežiaducich reakcií na liek spojených s liečbou azenapínom je uvedená v tabuľke nižšie. Tabuľka je založená na nežiaducich reakciách hlásených počas klinických skúšaní a/alebo počas používania po uvedení lieku na trh.

Všetky nežiaduce reakcie na liek sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov a frekvencie; veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie na liek usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému				neutropénia	
Poruchy imunitného systému			alergické reakcie		
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená telesná hmotnosť, zvýšená chuť do jedla	hyperglykémia		
Psychické poruchy	úzkosť				

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému	somnolencia	dystónia, akatízia, dyskinéza, parkinsonizmus, sedácia, závraty, dysgeúzia	synkopa, záchvat, extrapyramídová porucha, dyzartria, syndróm nepokojných nôh	neuroleptický malígny syndróm	
Poruchy oka				porucha akomodácie	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			sínusová bradykardia, ramienková blokáda, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme, sínusová tachykardia		
Poruchy ciev			ortostatická hypotenzia, hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				pulmonálna embólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		orálna hypestézia, nauzea, zvýšená sekrécia slín	opuchnutý jazyk, dysfágia, glosodýnia, orálna parestézia, ranky na sliznici úst (vriedky, pľuzgiere a zápal)		
Poruchy pečene a žlčových ciest		zvýšená hladina alanínaminotransferázy			
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu					pády*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalová stuhnutosť		rabdomyolýza	
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					novorodecký abstinčný syndróm (pozri 4.6)

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			sexuálna dysfunkcia, amenorea	gynekomastia, galaktorea	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava			

*Pozri podčasť „Pády“ nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V klinických skúšaní bol výskyt extrapyramídových symptómov u pacientov liečených azenapínom vyšší ako pri placebe (15,4 % oproti 11,0 %).

Krátkodobé (6 týždňov) klinické skúšaní u pacientov so schizofréniou liečených azenapínom poukázali na vzťah medzi dávkou a odpoveďou pri akatízií a zvyšujúci sa trend s vyššími dávkami pri parkinsonizme.

Na základe malej farmakokinetickej štúdie sa pediatrickí pacienti pri začiatkovej dávke azenapínu zdali byť citlivejší na dystóniu v prípade, že sa nedodržala pozvoľná vzostupná titračná schéma dávky (pozri časť 5.2). Výskyt dystónie v pediatrických klinických skúšaní s použitím pozvoľnej vzostupnej titračnej schémy dávky bol podobný ako v skúšaní u dospelých pacientov.

Zvýšenie telesnej hmotnosti

V kombinovaných krátkodobých a dlhodobých skúšaní pri schizofrénií a bipolárnej mánii u dospelých bola priemerná zmena telesnej hmotnosti pri azenapíne 0,8 kg. V krátkodobých skúšaní pri schizofrénií bol podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (v koncovom bode ≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty) 5,3 % pri azenapíne v porovnaní s 2,3 % pri placebe. V krátkodobých skúšaní s flexibilnou dávkou pri bipolárnej mánii bol podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (v koncovom bode ≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty) 6,5 % pri azenapíne v porovnaní s 0,6 % pri placebe.

V 3-týždňovom, placeboom kontrolovanom, randomizovanom skúšaní účinnosti a bezpečnosti s fixnou dávkou u pediatrických pacientov vo veku 10 – 17 rokov s bipolárnou poruchou typu I, bola priemerná zmena telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty po koncový bod pri dávkach placebo a azenapínu 2,5 mg, 5 mg a 10 mg dvakrát denne 0,48; 1,72; 1,62 a 1,44 kg, v uvedenom poradí. Podiel osôb s klinicky významným prírastkom telesnej hmotnosti (≥ 7 % prírastok telesnej hmotnosti z východiskovej hodnoty v 21. dni) bol 14,1 % pri dávke azenapínu 2,5 mg dvakrát denne, 8,9 % pri dávke azenapínu 5 mg dvakrát denne a 9,2 % pri dávke azenapínu 10 mg dvakrát denne, v porovnaní s 1,1 % pri placebe. V dlhodobom predĺženom skúšaní (50 týždňov) sa celkovo u 34,8 % osôb vyskytlo klinicky významné zvýšenie telesnej hmotnosti (t.j. ≥ 7 % zvýšenie telesnej hmotnosti v koncovom bode). Celkové priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti v koncovom bode štúdie bolo 3,5 (5,76) kg.

Ortostatická hypotenzia

Výskyt ortostatickej hypotenzie u starších osôb bol 4,1 % v porovnaní s 0,3 % v kombinovanej populácii fázy 2/3 skúšania.

Pády

Pády sa môžu vyskytnúť ako dôsledok jednej alebo viacerých nežiaducich udalostí ako sú: somnolencia, ortostatická hypotenzia, závraty, extrapyramídové príznaky.

Hepatálne enzýmy

Často, najmä v ranej fáze liečby, sa pozorovali prechodné, asymptomatické zvýšenia hladiny pečeňových transamináz, alaníntransferázy (ALT), aspartáttransferázy (AST).

Ďalšie zistenia

U pacientov liečených azenapínom sa hlásili cerebrovaskulárne príhody, avšak nie je žiaden dôkaz o nadmernej incidencii oproti tomu, čo sa očakáva u dospelých vo veku medzi 18 a 65 rokov.

Azenapín má anestetické vlastnosti. Priamo po podaní sa môžu vyskytnúť orálna hypestézia a orálna parestézia a zvyčajne vymiznú v priebehu 1 hodiny.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených azenapínom zaznamenali hlásenia závažných reakcií z precitlivenosti vrátane anafylaktických/anafylaktoidných reakcií, angioedému, opuchu jazyka a hrdla (faryngeálny edém).

Pediatrická populácia

Azenapín nie je indikovaný na liečbu u detských a dospelých pacientov vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.2).

Klinicky relevantné nežiaduce udalosti zistené v pediatrických skúšaniach u pacientov s bipolárnou poruchou a schizofréniou boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v skúšaniach u dospelých pacientov s bipolárnou poruchou a schizofréniou.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie ($\geq 5\%$ a najmenej dvojnásobná hodnota oproti placebo) u pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou typu I boli somnolencia, sedácia, závrat, dysgeúzia, orálna hypestézia, orálna parestézia, nauzea, zvýšená chuť do jedla, únava a zvýšená telesná hmotnosť (pozri *Zvýšenie telesnej hmotnosti* vyššie).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (podiel pacientov $\geq 5\%$ a najmenej dvojnásobná hodnota oproti placebo) u pediatrických pacientov so schizofréniou boli somnolencia, sedácia, akatízia, závrat a orálna hypestézia. Pri dávke Sycrestu 2,5 mg dvakrát denne (9,5 %) a dávke Sycrestu 5 mg dvakrát denne (13,1 %) bol štatisticky významne vyšší výskyt pacientov s $\geq 7\%$ prírastkom telesnej hmotnosti (z východiskovej hodnoty po koncový bod) v porovnaní s placebom (3,1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

V programe s azenapínom sa hlásilo niekoľko prípadov predávkovania. Hlásené odhadované dávky boli medzi 15 a 400 mg. Vo väčšine prípadov nebolo zrejmé, či sa azenapín užil sublingválne. Nežiaduce reakcie spojené s liečbou zahŕňali agitovanosť a zmätenosť, akatíziu, orofaciálnu dystóniu, sedáciu a asymptomatické nálezy na EKG (bradykardiu, supraventrikulárne komplexy, intraventrikulárne predĺženie prevodu).

Nie sú známe špecifické informácie o liečbe predávkovania Sycrestom. Pre Sycrest neexistuje žiadne špecifické antidotum. Má sa zvážiť možnosť účinku viacerých liekov. Na detegovanie možných arytmií je nevyhnutné kardiovaskulárne monitorovanie a manažment predávkovania sa má zamerať na podpornú liečbu, udržanie primeranej oxygenácie a ventilácie dýchacích ciest, ako aj manažment symptómov. Hypotenzia a obehový kolaps sa majú liečiť náležitými opatreniami, ako sú intravenózne tekutiny a/alebo sympatomimetické liečivá (adrenalin a dopamín sa nemajú použiť, keďže stimulácia beta-receptorov môže zhoršiť hypotenziu v podmienkach alfa-blokády indukovanej Sycrestom). V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa majú podať anticholinergiká. Dôkladný lekársky dozor a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient neuzdraví.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, antipsychotiká, ATC kód: N05AH05

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku azenapínu nie je úplne preskúmaný. Na základe jeho receptorovej farmakológie sa však predpokladá, že účinnosť azenapínu je sprostredkovaná prostredníctvom kombinovanej antagonistickej aktivity na D2 a 5-HT_{2A} receptoroch. Účinky na iných receptoroch, napr. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 a α ₂-adrenergických receptoroch, môžu tiež prispievať ku klinickému účinku azenapínu.

Farmakodynamické účinky

Azenapín vykazuje vysokú afinitu k sérotonínovým 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, a 5-HT₇ receptorom, dopamínovým D₂, D₃, D₄, a D₁ receptorom, α ₁ a α ₂-adrenergickým receptorom a histamínovým H₁ receptorom, a strednú afinitu k H₂ receptorom. V testoch *in vitro* pôsobí azenapín ako antagonist na tieto receptory. Azenapín nemá významnú afinitu k muskarínovým cholinergickým receptorom.

Klinická účinnosť

Klinická účinnosť pri bipolárnej poruche typu I

Účinnosť azenapínu v liečbe DSM IV manickej alebo zmiešanej epizódy bipolárnej poruchy typu I so psychotickými črtami alebo bez nich sa hodnotila v dvoch 3-týždňových monoterapeutických randomizovaných dvojito zaslepených, s flexibilnou dávkou, placebom a aktívnou kontrolou (olanzapínom) kontrolovaných skúšaní s podobným dizajnom, ktoré zahŕňali 488 a 489 pacientov. Všetci pacienti vyhovovali podľa Diagnostického a štatistického manuálu pre duševné poruchy, 4. vydanie (DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) diagnostickým kritériám pre aktuálnu prítomnosť manickej epizódy (DSM-IV 296.4x) alebo zmiešanej epizódy (DSM-IV 296.6x) bipolárnej poruchy typu I a podľa hodnotiacej škály „Young Mania“ (Y-MRS, Young Mania Rating Scale) mali pri skríningu a východiskovej hodnote skóre ≥ 20 . Pacienti s rýchlym cyklovaním boli vylúčení z týchto štúdií. Azenapín preukázal vyššiu účinnosť oproti placebo v znižovaní manickej symptomatiky v priebehu 3 týždňov. Bodové odhady [95 % IS] pre zmenu z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ v YMRS použitím analýzy LOCF boli v týchto dvoch štúdiách nasledovné:

-11,5 [-13,0, -10,0] pre azenapín oproti -7,8 [-10,0, -5,6] pre placebo a

-10,8 [-12,3, -9,3] pre azenapín oproti -5,5 [-7,5, -3,5] pre placebo.

Štatisticky významný rozdiel medzi azenapínom a placebom sa pozoroval už na 2. deň.

Pacienti z dvoch pivotných 3-týždňových skúšaní boli sledovaní počas ďalších 9 týždňov predĺženého skúšania. V tomto skúšaní sa po 12 týždňoch randomizovanej liečby preukázal počas epizódy udržiavací účinok.

V jednom dvojito zaslepenom, paralelne skupinovom, 3-týždňovom, placebom kontrolovanom skúšaní s fixnou dávkou u osôb s bipolárnou poruchou typu I s akútnou manickej alebo zmiešanou epizódou bolo zahrnutých 367 pacientov, z ktorých 126 užívalo placebo, 122 užívalo azenapín 5 mg dvakrát denne a 119 užívalo azenapín 10 mg dvakrát denne, sa splnila hypotéza primárnej účinnosti. Obe dávky azenapínu (5 mg dvakrát denne a 10 mg dvakrát denne) boli lepšie ako placebo a preukázali štatisticky významné zlepšenie v zmene z východiskovej hodnoty v celkovom skóre Y-MRS v 21. deň v porovnaní s placebom. Na základe analýzy LOCF vrátane všetkých liečených pacientov, rozdiel v priemernej zmene najmenších štvorcov (least squares, LS) z východiskovej hodnoty k 21. dňu v celkovom skóre Y-MRS medzi azenapínom 5 mg dvakrát denne a placebom bol -3,1 bodu (95% IS [-5,7, -0,5], p-hodnota = 0,0183). Rozdiel v priemernej zmene LS z východiskovej hodnoty k 21. dňu v celkovom skóre Y-MRS medzi azenapínom 10 mg dvakrát denne a placebom bol -3,0 bodu (95% IS [-5,6, -0,4], p-hodnota = 0,0244). Štatisticky významný rozdiel medzi azenapínom a placebom sa

pozoroval už v 2. deň. V tomto krátkodobom, fixnou dávkou kontrolovanom skúšaní sa nezaznamenal dôkaz pridanej hodnoty pri dávke 10 mg dvakrát denne v porovnaní s dávkou 5 mg dvakrát denne.

V 12-týždňovom placebom kontrolovanom skúšaní zahŕňajúcom 326 pacientov s manickou alebo zmiešanou epizódou bipolárnej poruchy typu I, so psychotickými rysmi alebo bez nich, ktorí počas dvoch týždňov čiastočne neodpovedali na monoterapiu lítiom alebo valproátom v terapeutickej sérovej hladine, viedlo pridanie azenapínu ako doplnkovej liečby k lepšej účinnosti v redukcii manických symptómov oproti monoterapii lítiom alebo valproátom v 3. týždni (bodové odhady [95 % IS] pre zmenu z východiskovej hodnoty po koncový ukazovateľ v YMRS použitím analýzy LOCF boli -10,3 [-11,9, -8,8] pre azenapín a -7,9 [-9,4, -6,4] pre placebo) a v 12. týždni (-12,7 [-14,5, -10,9] pre azenapín a -9,3 [-11,8, -7,6] pre placebo).

Pediatrická populácia

Azenapín nie je indikovaný na liečbu u detských a dospelých pacientov vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.2).

Bezpečnosť a účinnosť Sycrestu sa hodnotila u 403 pediatrických pacientov s bipolárnou poruchou typu I, ktorí sa zúčastnili samostatného 3-týždňového, placebom kontrolovaného, dvojito zaslepeného skúšania, z toho 302 pacientov užívalo fixné dávky Sycrestu v rozmedzí od 2,5 mg do 10 mg dvakrát denne. Výsledky štúdie preukázali štatisticky významnú prevahu všetkých troch dávok Sycrestu v zlepšení celkového skóre hodnotiacej škály „Young Mania“ (YMRS, Young Mania Rating Scale) meraného pomocou zmeny z východiskovej hodnoty k 21. dňu, v porovnaní s placebom. Dlhodobá účinnosť nemohla byť preukázaná v 50-týždňovom nekontrolovanom otvorenom predĺženom skúšaní. Klinicky relevantné nežiaduce reakcie identifikované v pediatrických skúšaniach boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sa pozorovali v skúšaniach u dospelých. Nežiaduce účinky liečby na zvýšenie telesnej hmotnosti a na plazmatický profil lipidov sa však zdali byť závažnejšie ako účinky pozorované v skúšaniach u dospelých.

Účinnosť Sycrestu sa nepreukázala v 8-týždňovom, placebom kontrolovanom, dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s fixnou dávkou u 306 dospelých pacientov vo veku 12 – 17 rokov so schizofréniou pri dávkach 2,5 a 5 mg dvakrát denne.

Pediatrické štúdie so Sycrestom boli vykonané s použitím ochutených sublingválnych tabliet. Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Sycrestom v jednej alebo vo viacerých vekových podskupinách pediatrickej populácie s bipolárnou poruchou typu I (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Azenapín sa po sublingválnom podaní rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú medzi 0,5 až 1,5 hodinami. Absolútna biologická dostupnosť sublingválneho azenapínu 5 mg je 35 %. Absolútna biologická dostupnosť azenapínu po prehltnutí je nízka (< 2 % pre perorálnu tabletovú formu). Požitie vody niekoľko (2 alebo 5) minút po podaní azenapínu spôsobilo zníženie (19 % a 10 %, v uvedenom poradí) expozície azenapínu. Preto sa po podaní nemá počas 10 minút jesť ani piť (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Azenapín sa rýchlo distribuuje a má veľký distribučný objem (približne 20 - 25 l/kg), čo svedčí o rozsiahlej extravaskulárnej distribúcii. Azenapín sa vo veľkej miere (95 %) viaže na plazmatické proteíny vrátane albumínu a α_1 -kyslého glykoproteínu.

Biotransformácia

Azenapín podlieha rozsiahlej metabolizácii. Primárnymi metabolickými dráhami azenapínu sú priama glukuronidácia (sprostredkovaná UGT1A4) a oxidácia a demetylácia sprostredkovaná cytochrómom P450 (primárne CYP1A2, s prispením 2D6 a 3A4). V štúdiu *in vivo* na ľuďoch s rádioaktívne označeným azenapínom predstavoval hlavný metabolit v plazme azenapín N⁺-glukuronid; ďalšie boli

N-demetylazepín, N-demetylazepín N-karbamoylglukuronid a v menších množstvách nezmenený azepín. Účinnosť Sycrestu sa primárne viaže na materskú zlúčeninu.

Azenapín je slabým inhibítorom CYP2D6. Azenapín nespôsobuje indukciu aktivity CYP1A2 alebo CYP3A4 v kultúrach ľudských hepatocytov. Súbežné podávanie azepínu so známymi inhibítormi, induktormi alebo substrátmi týchto metabolických dráh sa skúmalo vo viacerých štúdiách liekových interakcií (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Azenapín je liečivo s vysokým klírensom. Po intravenóznom podaní je klírens 52 l/h. V štúdiu hmotnostnej rovnováhy sa prevažná časť rádioaktívnej dávky detegovala v moči (približne 50 %) a v stolici (približne 40 %); do stolice sa vylúčilo len malé množstvo (5 – 16 %) v nezmenenej forme. Po úvodnej rýchlejšej fáze distribúcie je terminálny polčas azepínu približne 24 h.

Linearita/nelinearita

Zvýšenie dávky z 5 na 10 mg dvakrát denne (dvojnásobný nárast) vedie k nižšiemu než lineárnemu nárastu (1,7-násobok) rozsahu expozície aj maximálnej koncentrácie. Nižší než proporčný nárast C_{max} a AUC s dávkou je možné pripísať obmedzeniam v absorpčnej kapacite sliznice úst po sublingválnom podaní.

Počas dávkovania dvakrát denne sa ustálený stav dosiahne do 3 dní. Farmakokinetika azepínu v ustálenom stave je vo všeobecnosti podobná farmakokinetike jednorazovej dávky.

Farmakokinetika v osobitných skupinách populácie

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou (Childovo-Pughovo skóre A) alebo stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) poruchou funkcie pečene a osôb s normálnou funkciou pečene bola farmakokinetika azepínu podobná. U osôb s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sa pozoroval 7-násobný nárast expozície azepínu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U osôb s rôznymi stupňami poškodenia funkcie obličiek a u osôb s normálnou funkciou obličiek bola farmakokinetika azepínu po jednej dávke azepínu 5 mg podobná.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu menej ako 15 ml/min nie sú žiadne skúsenosti s azepínom.

Starší pacienti

U starších pacientov (vo veku od 65 do 85 rokov) je expozícia azepínu približne o 30 % vyššia ako u mladších dospelých.

Pediatická populácia (deti a dospievajúci)

Vo farmakokinetickej štúdiu s neochutenými sublingválnymi tabletami je u dospievajúcich pacientov (vo veku od 12 do 17 rokov vrátane) farmakokinetika azepínu pri podávaní dávky 5 mg dvakrát denne podobná tej, ktorá sa pozorovala u dospelých. U dospievajúcich dávka 10 mg dvakrát denne v porovnaní s 5 mg dvakrát denne nevedla k zvýšenej expozícii.

V druhej farmakokinetickej štúdiu s ochutenými sublingválnymi tabletami u pediatickej populácie (vo veku od 10 do 17 rokov vrátane) viedla dávka 10 mg dvakrát denne k približne dávke úmernému nárastu expozície azepínu v porovnaní s dávkou 5 mg dvakrát denne.

Pohlavie

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že farmakokinetika azepínu nevykazuje rozdiely v závislosti na pohlaví.

Rasa

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že farmakokinetika azenapínu nevykazuje žiadne klinicky relevantné účinky v závislosti na rase.

Fajčenie

Z populačnej farmakokinetickej analýzy vyplynulo, že fajčenie, ktoré indukuje CYP1A2, nemá žiadny vplyv na klírens azenapínu. V konkrétnej štúdií sa počas podávania jednorazovej sublingválnej dávky 5 mg a súbežného fajčenia nepozoroval žiadny účinok na farmakokinetiku azenapínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie toxicity po opakovaných dávkach u potkanov a psov preukázali hlavne farmakologické účinky limitujúce dávku, napr. sedáciu. Ďalej sa pozorovali prolaktínom sprostredkované účinky na prsné žľazy a poruchy estrálneho cyklu. U psov viedli vysoké perorálne dávky k hepatotoxicite, čo sa nepozorovalo po chronickej intravenózne aplikácii. Azenapín má určitú afinitu k tkanivám s obsahom melanínu. Pri testovaní *in vitro* však nevykazoval fototoxicitu. Okrem toho sa pri histopatologických vyšetreniach očí psov chronicky liečených azenapínom neodhalili žiadne známky očnej toxicity, čo svedčí o absencii rizika fototoxicity. V súbore testov nebol azenapín genotoxický. V štúdiách subkutánnej karcinogenity u potkanov a myši sa nepozorovalo žiadne zvýšenie incidencií tumorov. Účinky v predklinických štúdiách sa pozorovali len pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie.

Azenapín nepostihoval fertilitu u potkanov a nebol teratogénny u potkanov a králikov. V štúdiách reprodukčnej toxicity u potkanov a králikov sa pozorovala embryotoxicita. Azenapín spôsobil miernu materskú toxicitu a miernu retardáciu vývinu fetálneho skeletu. Po perorálnom podávaní gravidným samiciam králikov počas periódy organogenézy azenapín pri vysokej dávke 15 mg.kg⁻¹ dvakrát denne nežiaduco ovplyvnil telesnú hmotnosť. Pri tejto dávke došlo k poklesu telesnej hmotnosti plodu. Pri intravenóznom podávaní azenapínu gravidným samiciam králikov sa nepozorovali žiadne známky embryotoxicity. U potkanov sa po perorálnom alebo intravenóznom podávaní počas organogenézy alebo gestácie pozorovala embryofetálna toxicita (nárast postimplantačných strát, zníženie hmotnosti plodu a oneskorenie osifikácie). U potomkov potkaních samíc liečených počas gestácie a laktácie sa pozorovala zvýšená neonatálna mortalita. Zo štúdie zámény pestúnov (cross-fostering) vyplynulo, že azenapínom indukované peri- a postnatálne straty sú spôsobené skôr poškodením mláďat ako zmenou laktačného správania matiek.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

želatína
manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Odlepovateľné hliník/hliníkové blistre v škatuliach po 20, 60 alebo 100 sublingválnych tabliet v jednej škatuli.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. septembra 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. mája 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATULEA (5 mg)****1. NÁZOV LIEKU**

Sycrest 5 mg sublingválne tablety
azenapín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 5 mg azenapínu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

20 sublingválnych tabliet
60 sublingválnych tabliet
100 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Odlepovateľný blister. Nelámete, nežujte ani neprehltajte.
Tabletu nechajte rozpustiť pod jazykom.
Po užití tablety 10 minút nejedzte ani nepite.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/10/640/001 20 sublingválnych tabliet
EU/1/10/640/002 60 sublingválnych tabliet
EU/1/10/640/003 100 sublingválnych tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sycrest 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (5 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Sycrest 5 mg sublingválne tablety
azenapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA (10 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Sycrest 10 mg sublingválne tablety
azenapín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá sublingválna tableta obsahuje 10 mg azenapínu (vo forme maleátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 sublingválnych tabliet
60 sublingválnych tabliet
100 sublingválnych tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sublingválne použitie.
Odlepovateľný blister. Nelámate, nežujte ani neprehltajte.
Tabletu nechajte rozpustiť pod jazykom.
Po užití tablety 10 minút nejedzte ani nepite.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/10/640/004 20 sublingválnych tabliet
EU/1/10/640/005 60 sublingválnych tabliet
EU/1/10/640/006 100 sublingválnych tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Sycrest 10 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER (10 mg)

1. NÁZOV LIEKU

Sycrest 10 mg sublingválne tablety
azenapín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

N.V. Organon

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Sycrest 5 mg sublingválne tablety Sycrest 10 mg sublingválne tablety azenapín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Sycrest a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sycrest
3. Ako užívať Sycrest
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sycrest
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sycrest a na čo sa používa

Sycrest obsahuje liečivo azenapín. Tento liek patrí do skupiny liekov nazývaných antipsychotiká. Sycrest sa používa na liečbu stredne ťažkých až ťažkých manických epizód, ktoré sú spojené s bipolárnou poruchou typu I u dospelých. Antipsychotické lieky ovplyvňujú chemické látky, ktoré umožňujú komunikáciu medzi nervovými bunkami (neurotransmitery). Ochorenia postihujúce mozog, ako je bipolárna porucha typu I, môžu byť dôsledkom nerovnováhy určitých chemických látok v mozgu, ako sú dopamín a sérotonín, a táto nerovnováha môže spôsobiť niektoré z vašich príznakov. Presný spôsob účinku tohto lieku nie je známy, ale predpokladá sa, že upravuje nerovnováhu týchto chemických látok.

Manické epizódy spojené s bipolárnou poruchou typu I predstavujú stav s príznakmi, ako sú povznesené pocity, pocit nadbytku energie, oveľa nižšia potreba spánku než obvyčajne, veľmi rýchla reč s rýchlym tokom myšlienok a niekedy výrazná podráždenosť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Sycrest

Neužívajte Sycrest

Ak ste alergický na azenapín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Sycrest, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Účinky Sycrestu sa neskúmali u starších pacientov s demenciou. Starší pacienti s demenciou, ktorí sú liečení inými liekmi podobného typu, však môžu mať zvýšené riziko cievnej mozgovej príhody alebo smrti. Sycrest nie je schválený na liečbu starších pacientov s demenciou a neodporúča sa používať v tejto osobitnej skupine pacientov.

Sycrest môže spôsobiť nízky krvný tlak. V raných fázach liečby môžu niektorí ľudia omdlieť, obzvlášť keď vstávajú z ľahu alebo sedu. Toto obvykle odznie samo, ale ak nie, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné upraviť vašu dávku.

Azenapín môže vyvolať spavosť, náhly pokles krvného tlaku keď sa postavíte, závraty a zmeny vo vašej schopnosti hýbať sa a udržiavať rovnováhu, čo môže viesť k pádom a následne k zlomeninám alebo iným poraneniam. Pacienti s rizikom pádu sa majú pred predpísaním azenapínu posúdiť.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete

- mimovoľné rytmické pohyby jazyka, úst a tváre. Môže byť potrebné ukončenie liečby Sycrestom.
- horúčku, ťažkú svalovú stuhnutosť, potenie alebo zníženú úroveň vedomia (ochorenie nazývané „neuroleptický malígny syndróm“). Môže byť potrebné okamžité lekárske ošetrovanie.

Predtým, ako začnete užívať Sycrest, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom:

- ak vám niekedy diagnostikovali stav, ktorého príznaky zahŕňajú vysokú telesnú teplotu a stuhnuté svalstvo (tiež známe ako neuroleptický malígny syndróm).
- ak ste niekedy mali neobvyklé pohyby jazyka alebo tváre (tardívna dyskineza). Mali by ste vedieť, že obidva tieto stavy môžu byť spôsobené týmto typom lieku.
- ak máte ochorenie srdca alebo užívate lieky na ochorenie srdca, ktoré zvyšujú vašu náchylnosť na nízky krvný tlak.
- ak ste diabetik alebo máte sklon k cukrovke.
- ak máte Parkinsonovu chorobu alebo demenciu.
- ak máte epilepsiu (záchvaty).
- ak máte akékoľvek ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia).
- ak máte závažné problémy s pečeňou. V takom prípade nemáte užívať Sycrest.
- ak máte problémy s udržiavaním vnútornej teploty tela.
- ak máte myšlienky na samovraždu.
- ak máte nezvyčajne zvýšenú hladinu prolaktínu v krvi (hyperprolaktinémia)

Určite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto stavov, pretože vám lekár môže chcieť upraviť dávku alebo vás nejaký čas sledovať. Kontaktujte tiež ihneď svojho lekára, ak sa počas užívania Sycrestu ktorýkoľvek z týchto stavov objaví alebo zhorší.

Deti a dospelí

Sycrest sa neodporúča používať u pacientov mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Sycrest

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu znižovať alebo zvyšovať účinok Sycrestu.

Ak užívate iné lieky, Sycrest sa má užívať ako posledný.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky na depresiu (konkrétne fluvoxamín, paroxetín alebo fluoxetín). Možno bude potrebné zmeniť vašu dávku Sycrestu alebo dávku lieku na depresiu.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky na Parkinsonovu chorobu (ako je levodopa), pretože tento liek môže znižovať ich účinok.

Keďže Sycrest účinkuje predovšetkým v mozgu, môže dôjsť k vzájomnému ovplyvneniu s inými liekmi (alebo s alkoholom), ktoré účinkujú v mozgu z dôvodu ich ďalšieho účinku na funkciu mozgu.

Keďže Sycrest môže znížiť krvný tlak, je potrebná opatrnosť pri jeho užívaní s inými liekmi, ktoré znižujú krvný tlak.

Sycrest a jedlo, nápoje a alkohol

Nejedzte ani nepite 10 minút po užití tohto lieku.

Počas užívania tohto lieku sa vyhňte pitiu alkoholu.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Neužívajte Sycrest, ak ste tehotná, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak. Ak užívate tento liek a otehotníte alebo plánujete otehotnieť, opýtajte sa svojho lekára čo najskôr, či môžete pokračovať v užívaní Sycrestu.

Nasledujúce príznaky sa môžu objaviť u novorodencov, ktorých matky v poslednom trimestri (posledné tri mesiace tehotenstva) užívali Sycrest: tras, svalová stuhnutosť a/alebo slabosť, ospalosť, chorobný nepokoj, problémy s dýchaním a ťažkosti pri kŕmení. Ak sa u vášho dieťaťa rozvinie ktorýkoľvek z týchto príznakov, možno budete musieť navštíviť svojho lekára.

Počas užívania Sycrestu nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sycrest môže spôsobiť spavosť alebo útlm. Preto sa predtým, ako začnete viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, uistite, že vaša pozornosť a bdelosť nie sú ovplyvnené.

3. Ako užívať Sycrest

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

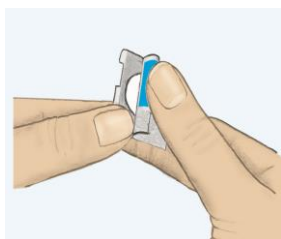
Odporúčaná dávka je 5 mg alebo 10 mg sublingválna tableta dvakrát denne. Jedna dávka sa má užiť ráno a jedna dávka sa má užiť večer.

Pokyny na použitie

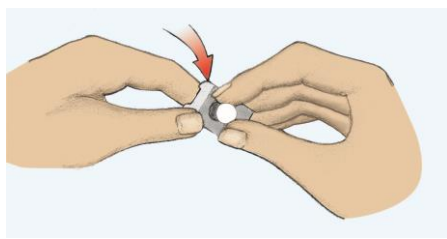
Sycrest je určený na sublingválne použitie.

Ak nie ste schopný užiť tabletu tak, ako je opísané nižšie, Sycrest sa neodporúča. Ak nie ste schopný užívať tento liek podľa pokynov uvedených nižšie, liečba nemusí byť pre vás účinná.

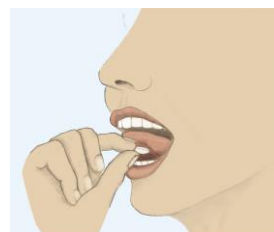
- Nevyberajte sublingválnu tabletu z blistra, kým nie ste pripravený ju užiť.
- Pri zaobchádzaní s tabletou je potrebné, aby ste mali suché ruky.
- Tabletou nepretláčajte cez blister. Blister nestrihajte ani netrhajte.
- Stiahnite farebný štítok (obrázok 1).
- Opatrne vyberte tabletu (obrázok 2). Tabletou nedrvtite.
- Aby sa zabezpečilo optimálne vstrebanie, položte tabletu pod jazyk a počkajte, kým sa úplne rozpustí (obrázok 3). Tableta sa v slinách rozpustí počas niekoľkých sekúnd.
- Tabletou neprehltajte ani nehryzte.
- Nejedzte ani nepite 10 minút po užití tablety.



Obrázok 1



Obrázok 2



Obrázok 3

Ak užijete viac Sycrestu, ako máte

Ak užijete príliš veľa Sycrestu, okamžite kontaktujte svojho lekára. Vezmite balenie lieku so sebou. V prípade predávkovania sa môžete cítiť ospalý alebo unavený, alebo môžete mať nezvyčajné pohyby tela, problémy so státím a chôdzou, závraty spôsobené nízkym krvným tlakom a pociťovať chorobný nepokoj alebo zmätenosť.

Ak zabudnete užiť Sycrest

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak vynecháte jednu dávku, ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak vynecháte dve alebo viac dávok, kontaktujte svojho lekára alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Sycrest

Ak prestanete užívať Sycrest, účinky tohto lieku vymiznú. Tento liek nesmiete prestať užívať, pokiaľ vám nepovie váš lekár, pretože sa vaše príznaky môžu vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

S použitím tohto lieku sa hlásili závažné vedľajšie účinky. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú niektoré z nasledujúcich príznakov:

- alergické reakcie (tie zvyčajne zahŕňajú kombináciu účinkov, ako sú ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla, kožná vyrážka, svrbenie a zrýchlený tep srdca),
- náhle zvýšenie telesnej teploty spojené s potením, rýchlym tepom srdca, ťažkou svalovou stuhnutosťou, zmätenosťou a kolísavým krvným tlakom, čo môže viesť ku kóme,
- konvulzie, kŕče alebo záchvaty,
- mdloba,
- pády, ktoré sa môžu objaviť ako dôsledok jednej alebo viacerých vedľajších účinkov ako sú: spavosť, náhly pokles krvného tlaku keď sa postavíte, závraty a zmeny vo vašej schopnosti hýbať sa a udržiavať rovnováhu.

Ľhneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú:

- prejavy zvýšených hladín cukru v krvi ako sú nadmerný smäd, hlad alebo močenie, slabosť alebo nástup zhoršenia cukrovky,
- mimovoľné rytmické pohyby jazyka alebo iné nekontrolované pohyby jazyka, úst, líc alebo brady, ktoré sa môžu rozšíriť na ruky a nohy.

Ďalšie vedľajšie účinky hlásené s použitím tohto lieku:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- úzkosť,
- spavosť.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- prírastok telesnej hmotnosti,
- zvýšená chuť do jedla,
- pomalé alebo pretrvávajúce sťahovanie svalov,
- nepokoj,
- mimovoľné sťahovanie svalov,
- pomalé pohyby, tras,
- útlm,
- závraty,
- nevoľnosť,
- zmeny chuti,
- pocit necitlivosti jazyka alebo v ústach,
- zvýšené množstvo slín (slinenie),
- napätie svalov,
- únava,

- zvýšenie hladiny pečeňových proteínov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- neobvyklé pohyby svalov: súbor príznakov známych ako extrapyramídové príznaky (EPP), ktoré môžu zahŕňať jeden alebo viacero z nasledujúcich príznakov: neobvyklé pohyby svalov, jazyka alebo čeľuste, pomalé alebo pretrvávajúce sťahovanie svalov, svalové kŕče, tremor (tras), neobvyklé pohyby očí, mimovoľné sťahovanie svalov, pomalé pohyby alebo nepokoj,
- nepríjemné pocity v nohách (tiež nazývané syndróm nepokojných nôh),
- problémy s rečou,
- neobvykle pomalý alebo rýchly tep srdca,
- stredná srdcová blokáda,
- neobvyklý elektrokardiogram (predĺženie QT intervalu),
- nízky krvný tlak pri vstávaní,
- nízky krvný tlak,
- mravčenie jazyka alebo v ústach,
- opuchnutý alebo bolestivý jazyk,
- ťažkosti pri prehĺtaní,
- vriedky, bolesť, začervenanie, opuch a pľuzgieriky v ústach,
- poruchy sexuálnych funkcií,
- chýbajúca pravidelná menštruácia.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- zmeny v množstve bielych krviniek,
- problémy pri zaostrovaní očami,
- krvné zrazeniny v cievach pľúc spôsobujúce bolesť na hrudníku a problémy s dýchaním,
- ochorenie svalov prejavujúce sa ako nevysvetliteľné bolesti,
- zväčšenie prs u mužov,
- únik mlieka alebo tekutiny z prsníkov.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Sycrest

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a na škatuli. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sycrest obsahuje

- Liečivo je azenapín.
- Každá sublingválna tableta Sycrestu 5 mg obsahuje 5 mg azenapínu.

- Každá sublingválna tableta Sycrestu 10 mg obsahuje 10 mg azenapínu.
- Presné množstvo je zobrazené na vašom balení tabliet Sycrestu.
- Ďalšie zložky sú želatína a manitol (E421).

Ako vyzerá Sycrest a obsah balenia

5 mg sublingválne tablety sú okrúhle biele až takmer biele tablety, označené „5“ na jednej strane.

10 mg sublingválne tablety sú okrúhle biele až takmer biele tablety, označené „10“ na jednej strane.

Sublingválne tablety sa dodávajú v odlepovateľných blistroch, každý obsahuje 10 tabliet. Jednotlivé balenia môžu obsahovať 20, 60, alebo 100 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.