

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Sycrest 5 mg podjezične tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 5 mg asenapina (v obliki maleata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Okrogle, bele do sivo-bele podjezične tablete z vtisnjeno oznako "5" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sycrest je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Sycrest kot monoterapije je 5 mg dvakrat na dan. Bolnik naj vzame en odmerek zdravila zjutraj in enega zvečer. Odmerek se lahko zviša na 10 mg dvakrat na dan na podlagi kliničnega odziva in prenašanja zdravila posameznika. Glejte poglavje 5.1. Pri kombinirani terapiji je priporočen začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku se lahko odmerek poveča na 10 mg dvakrat na dan.

#### Posebne populacije

##### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo Sycrest uporabljati previdno, ker je na voljo le malo podatkov o njegovi učinkovitosti pri bolnikih, starih 65 let in več. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo, so opisani v poglavju 5.2.

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna prilagoditev odmerka. Z uporabo asenapina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina manjši od 15 ml/min, izkušenj ni.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri nekaterih bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) ni mogoče izključiti možnosti zvišanja plazemske koncentracije asenapina, zato svetujemo previdnost. Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so opazili 7-kratno povečanje izpostavljenosti asenapinu. Zdravilo Sycrest torej ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro jeter.

### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) z maničnimi ali mešanimi epizodami, povezanimi z bipolarno motnjo I, sta bili opravljeni farmakokinetična študija in kratkotrajna študija učinkovitosti in varnosti. Dolgoročno varnost so pri tej populaciji raziskali v odprti, nenadzorovani 50-tedenski podaljšani študiji. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Bolnik ne sme vzeti tablete iz pretisnega omota, dokler ni pripravljen, da jo zaužije. Vedno jo mora prijemanjati s suhimi rokami. Tablete ne sme potisniti skozi folijo pretisnega omota. Omota tudi ne sme rezati ali trgati. Obarvani del naj odlušči in tableto previdno vzame ven. Tablete ne sme zdrobiti.

Da bi zagotovil optimalno absorpcijo zdravila, naj bolnik položi podjezično tableto zdravila Sycrest pod jezik in počaka, da se popolnoma raztopi. Tableta se bo v nekaj sekundah raztopila v slini. Podjezičnih tablet zdravila Sycrest se ne sme žvečiti ali jih pogoltniti. 10 minut po zaužitju tablete naj se bolnik izogiba uživanju hrane in pijače.

Če se zdravilo Sycrest uporablja skupaj z drugimi zdravili, ga je treba vzeti zadnjega.

Zdravljenje z zdravilom Sycrest ni priporočljivo pri bolnikih, ki ga ne morejo jemati na opisani način, ker je biološka uporabnost asenapina, če se ga pogoltno, majhna (< 2 % pri tabletah za peroralno uporabo).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Starostniki s psihozo v okviru demence

Pri starejših bolnikih, ki imajo psihozo v okviru demence in se zdravijo z antipsihotiki, je tveganje za smrt povečano.

Zdravilo Sycrest ni odobreno za zdravljenje bolnikov s psihozo v okviru demence in ni priporočljivo za uporabo pri tej specifični skupini bolnikov.

#### Nevroleptični maligni sindrom

Pri jemanju antipsihotikov, vključno z asenapinom, so poročali o nastanku nevroleptičnega malignega sindroma (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema, motnje zavesti in zvišane vrednosti kreatinske fosfokinaze v serumu. Med dodatne klinične znake lahko sodijo mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved.

Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na nastanek NMS, mu je treba zdravilo Sycrest ukiniti.

#### Napadi krčev

V kliničnih preskušanjih so občasno poročali o pojavu napadov krčev med zdravljenjem z asenapinom, zato je treba zdravilo Sycrest uporabljati previdno pri tistih bolnikih, ki imajo v anamnezi bolezen z napadi krčev oziroma, ki imajo bolezni, povezane z napadi krčev.

#### Samomor

Pri boleznih s psihozo ter pri bipolarni motnji obstaja možnost poskusa samomora pri bolniku, zato je pri zdravljenju potreben natančen nadzor bolnikov z velikim tveganjem.

### Ortostatska hipotenzija

Asenapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo in sinkopo, še posebej na začetku zdravljenja, kar je verjetno posledica njegovega antagonističnega delovanja na adrenergične receptorje  $\alpha_1$ . Pri starostnikih je še posebej veliko tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z zdravilom Sycrest občasno poročali o primerih sinkope. Zdravilo Sycrest je torej treba uporabljati previdno pri starostnikih in bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktom ali ishemijo ter motnjami srčnega prevajanja), možgansko-žilnimi boleznimi ali stanji, ki povečajo nagnjenost bolnika k hipotenziji (npr. dehidracijo in hipovolemijo).

### Tardivna diskinezija

Uporaba zdravil, ki delujejo antagonistično na dopaminske receptorje, je bila povezana z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični, nehotni gibi, predvsem na jeziku in/ali obrazu. V kliničnih preskušanjih so občasno poročali o primerih tardivne diskinezije med zdravljenjem z asenapinom. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo Sycrest, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

### Hiperprolaktinemija

Pri nekaterih bolnikih so pri zdravljenju z zdravilom Sycrest opazili povečane koncentracije prolaktina. V kliničnih preskušanjih je bilo prijavljenih malo neželenih učinkov, povezanih z nenormalnimi koncentracijami prolaktina.

### Interval QT

Ni znakov, da bi bila uporaba asenapina združena s klinično pomembnim podaljšanjem intervala QT. Pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo ali podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, za katere menijo, da podaljšujejo interval QT, je potrebna previdnost.

### Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so med zdravljenjem z asenapinom poročali o hiperglikemiji ali o poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Ocenjevanje povezanosti med uporabo atipičnih antipsihotikov in nastankom motenj uravnavanja glukoze je težavno zaradi možnosti povečanega osnovnega tveganja za nastanek sladkorne bolezni pri bolnikih s shizofrenijo ali bipolarno motnjo in naraščajoče incidence sladkorne bolezni v splošni populaciji. Pri sladkornih bolnikih in pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek sladkorne bolezni je priporočljiv ustrezen klinični nadzor.

### Disfagija

Pri zdravljenju z antipsihotiki so se pojavljale motnje motilitete požiralnika ter aspiracija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Sycrest, so občasno poročali tudi o primerih disfagije.

### Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom so pripisali negativen vpliv na sposobnost telesa, da zmanjša temperaturo jedra telesa. Na podlagi kliničnih preskušanj sklepamo, da uporaba asenapina ni povezana s klinično pomembnimi motnjami uravnavanja telesne temperature. Pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom, ki bodo izpostavljeni stanjem, v katerih se lahko poveča telesna temperatura, na primer pri naporni telesni vadbi, izpostavljenosti skrajni vročini, sočasnemu jemanju zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali nastanku dehidracije, je potrebna ustrezna previdnost.

### Bolniki s hudo jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) je izpostavljenost asenapinu 7-krat večja, zato zdravilo Sycrest za te bolnike ni priporočljivo.

### Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyevimi telesci

Zdravnik mora pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali bolnikom, ki imajo demenco z Lewyevimi telesci (DLB), pretehtati tveganja in koristi uporabe antipsihotikov, ker imata lahko obe omenjeni skupini bolnikov večje tveganje za nastanek nevroleptičnega malignega sindroma, lahko pa sta tudi bolj občutljivi za antipsihotike. Med znake povečane občutljivosti bolnika lahko sodijo zmedenost, otopelost, posturalna nestabilnost s pogostimi padci ter tudi ekstrapiramidni simptomi.

### Padci

Asenapin lahko povzroči neželene učinke, kot so somnolenca, ortostatska hipotenzija, omotica in ekstrapiramidni simptomi, kar lahko povzroči padce in posledično zlome ali druge poškodbe. Pred predpisovanjem asenapina je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za padec, oceniti njihovo stanje.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na to, da asenapin deluje predvsem na osrednje živčevje (CŽS) (glejte poglavje 4.8), je potrebna previdnost pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje. Bolnikom je treba svetovati, naj se med jemanjem zdravila Sycrest izogibajo alkoholu.

### Možnost, da bi druga zdravila vplivala na zdravilo Sycrest

Asenapin se odstranjuje predvsem z neposredno glukuronidacijo s pomočjo UGT1A4 in z oksidativno presnovo s pomočjo izoencimov citokroma P450 (predvsem CYP1A2). Proučevali so možne učinke zaviralcev in enega induktorja večih omenjenih encimskih poti na farmakokinetiko asenapina, in sicer fluvoksamina (zaviralca CYP1A2), paroksetina (zaviralca CYP2D6), imipramina (zaviralca CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (zaviralca CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktorja CYP3A4/1A2) in valproata (zaviralca UGT). Z izjemo fluvoksamina nobeno od zdravil z medsebojnimi delovanji ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki asenapina.

Med sočasno uporabo z enkratnim 5 mg odmerkom asenapina je fluvoksamin v odmerku 25 mg dvakrat na dan povzročil 29 % povečanje vrednosti AUC za asenapin. Pričakovati je, da bo celoten terapevtski odmerek fluvoksamina vodil do še večjega povečanja plazemske koncentracije asenapina, zato je pri sočasni uporabi asenapina in fluvoksamina potrebna previdnost.

### Možnost, da bi zdravilo Sycrest vplivalo na druga zdravila

Zaradi antagonističnega delovanja zdravila Sycrest na adrenergične receptorje  $\alpha_1$  z možnostjo, da bo povzročilo ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), lahko to zdravilo okrepi učinke določenih antihipertenzivov.

Asenapin lahko izniči učinke levodope in dopaminskih agonistov. Če menite, da je njihova sočasna uporaba resnično potrebna, morate bolniku predpisati najmanjši še učinkovit odmerek vsakega od zdravil.

Študije *in vitro* kažejo, da asenapin šibko zavira CYP2D6. Rezultati kliničnih študij interakcij med zdravili, v katerih so proučevali učinke zaviranja CYP2D6 z asenapinom, so bili naslednji:

- Po sočasni uporabi dekstrometorfana in asenapina pri zdravih preiskovancih so merili razmerje med dekstrometorfanom in dekstrometorfanom (DX/DM) kot kazalec aktivnosti CYP2D6. Zdravljenje z asenapinom v odmerku 5 mg dvakrat na dan je povzročilo delno zmanjšanje razmerja DX/DM na 0,43, kar kaže na obstoj zavore CYP2D6. V isti študiji je zdravljenje s paroksetinom v odmerku 20 mg na dan zmanjšalo razmerje DX/DM na 0,032.
- Sočasna uporaba enkratnega 75 mg odmerka imipramina z enkratnim 5 mg odmerkom asenapina v ločeni študiji ni vplivala na plazemske koncentracije presnovka desipramina (substrata CYP2D6).

- Sočasna uporaba enkratnega 20 mg odmerka paroksetina (substrat in zaviralec CYP2D6) med zdravljenjem s 5 mg asenapina dvakrat na dan pri 15 zdravih moških preiskovancih je vodila do skoraj 2-kratnega povečanja izpostavljenosti paroksetinu.

Videti je, da je asenapin *in vivo* le šibek zaviralec CYP2D6, vendar pa lahko okrepi zaviralne učinke paroksetina na svojo lastno presnovo.

Zdravilo Sycrest je torej treba uporabljati previdno z zdravili, ki so tako substrati kot zaviralci CYP2D6.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Sycrest pri nosečnicah. Asenapin ni bil teratogen v študijah pri živalih, vendar so ugotovili toksične učinke na samice in zarodke (glejte poglavje 5.3).

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Sycrest), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Pri novorojenčkih so poročali o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Zdravila Sycrest se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če zdravstveno stanje ženske zahteva zdravljenje z asenapinom in le, če njegove možne koristi odtehtajo potencialno tveganje za plod.

##### Dojenje

Asenapin se je izločal v mleko pri podganah v času laktacije. Ni znano, ali se asenapin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Sycrest je treba prenehati z dojenjem.

##### Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili nikakršnega zmanjšanja plodnosti (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Asenapin lahko povzroča somnolenco in sedacijo, zato je treba bolnike opozoriti na previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler ne bodo prepričani, da zdravljenje z zdravilom Sycrest nanje ne vpliva neugodno.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka, povezana z uporabo asenapina v kliničnih preskušanjih, sta bila somnolenca in tesnoba. Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah. Drugi resni neželeni učinki so podrobneje opisani v poglavju 4.4.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Incidence neželenih učinkov, ki so bili povezani z uporabo asenapina, so podane v spodnji preglednici. Ta preglednica temelji na neželenih učinkih, ki so bili poročani v kliničnih preskušanjih in/ali v obdobju trženja zdravila.

Vsi neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti; zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije		
Presnovne in prehranske motnje		povečana telesna masa, povečan apetit	hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	tesnoba				
Bolezni živčevja	somnolenca	distonija, akatizija, diskinezija, parkinsonizem, sedacija, omotica, disgevzija	sinkopa, napadi krčev, ekstrapiramidni simptomi, dizartrija, sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom	
Očesne bolezni				motnje akomodacije	
Srčne bolezni			sinusna bradikardija, kračni blok, podaljšan interval QT v EKG-ju, sinusna tahikardija		
Žilne bolezni			ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				pljučna embolija	
Bolezni prebavil		hipestezija ust, navzea, prekomerno izločanje sline	oteklost jezika, disfagija, glosodinija, parestezije v ustih, lezije na ustni sluznici (razjede, mehurji in vnetje)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana vrednost alanin aminotransferaze			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih					padci*

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		rigidnost mišic		rabdomioliza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			spolne motnje, amenoreja	ginekomastija, galaktoreja	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost			

\*Glejte spodaj podpoglavje "Padci"

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, večja kakor pri placebo (15,4 % v primerjavi z 11,0 %).

Na podlagi kratkotrajnih (6-tedenskih) preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo je videti, da obstaja pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, v primeru akatizije povezanost med odmerkom zdravila in odzivom nanj, v primeru parkinsonizma pa so opazili tendenco okrepitve pri večjih odmerkih.

Majhna farmakokinetična študija je pokazala, da so pediatrični bolniki bolj nagnjeni k distoniji po začetnem odmerjanju asenapina, če ni upoštevana shema postopnega povečevanja odmerka (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih kliničnih preskušanjih s postopnim povečevanjem odmerka je bila pojavnost distonije podobna kot v preskušanjih pri odraslih.

##### *Povečanje telesne mase*

V kombiniranih kratkotrajnih in dolgotrajnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s shizofrenijo ali manijo pri bipolarni motnji je bila povprečna vrednost spremembe telesne mase pri uporabi asenapina 0,8 kg. V kratkotrajnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je znašal odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase pri končnem rezultatu, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) 5,3 % za asenapin, v primerjavi z 2,3 % za placebo. V kratkotrajnih preskušanjih s prilagodljivim odmerkom pri bolnikih z manijo pri bipolarni motnji pa je bil odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase pri končnem rezultatu, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) 6,5 % za asenapin in 0,6 % za placebo.

V 3-tedenskem, s placebom nadzorovanem, randomiziranem preskušanju učinkovitosti in varnosti fiksnega odmerka pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, starih od 10 do 17 let, je bila povprečna sprememba telesne mase od začetka do konca preskušanja pri placebo 0,48 kg, pri 2,5 mg asenapina dvakrat na dan 1,72 kg, pri 5 mg asenapina dvakrat na dan 1,62 kg ter pri 10 mg asenapina dvakrat na dan 1,44 kg. Odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase 21. dan, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) je znašal 14,1 % za 2,5 mg asenapina dvakrat na dan, 8,9 % za 5 mg asenapina dvakrat na dan in 9,2 % za 10 mg asenapina dvakrat na dan, v primerjavi z 1,1 % za placebo. V dolgotrajnem podaljšanem preskušanju



(50 tednov) je imelo skupno 34,8 % preiskovancev klinično pomembno povečanje telesne mase (t.j.  $\geq 7$  % povečanje telesne mase pri končnem rezultatu). Celotno povprečno (SD) povečanje telesne mase v končni točki študije je znašalo 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatska hipotenzija*

Incidenca ortostatske hipotenzije pri starostnikih je bila 4,1 %, v primerjavi z 0,3 % pri skupini bolnikov, ki so bili vključeni v kombinirano preskušanje druge in tretje faze.

#### *Padci*

Padci se lahko pojavijo kot posledica enega ali več neželenih učinkov, kot so: somnolenca, ortostatska hipotenzija, omotica, ekstrapiramidni simptomi.

#### *Jetrni encimi*

Pri bolnikih so pogosto opazili prehodno, asimptomatsko zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST), še posebej na začetku zdravljenja.

#### *Drugi izvidi*

Pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, so poročali o možgansko-žilnih dogodkih, vendar ni dokazov za večjo incidenco od tiste, ki je že pričakovana pri odraslih, starih od 18 do 65 let.

Asenapin ima anestetično delovanje. Neposredno po njegovi uporabi lahko nastopijo hipestezija ali parestezije v ustih, ki pa običajno minejo v eni uri.

Pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, so v obdobju trženja zdravila poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, angioedemom, oteklostjo jezika in oteklostjo grla (faringealni edem).

#### *Pediatrična populacija*

Asenapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

Klinično pomembni neželeni učinki iz preskušanja pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo in shizofrenijo so bili podobni tistim, ki so jih opazili v preskušanjih pri odraslih z bipolarno motnjo in shizofrenijo.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 5$  % in najmanj dvakrat pogostejši kot pri placebo), o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, so bili zaspanost, sedacija, omotica, disgevizija, hipestezija v ustih, parestezija v ustih, navzea, povečan apetit, utrujenost in povečanje telesne mase (glejte *Povečanje telesne mase* zgoraj).

Najpogostejši neželeni učinki (z deležem bolnikov  $\geq 5$  % in najmanj dvakrat pogostejši kot pri placebo), o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo, so bili zaspanost, sedacija, akatizija, omotica in hipestezija v ustih. Pojavnost bolnikov s povečanjem telesne mase  $\geq 7$  % (od začetne vrednosti do končnega rezultata) je bila v primerjavi s placebom (3,1 %) statistično pomembno večja pri zdravilu Sycrest 2,5 mg dvakrat na dan (9,5 %) in zdravilu Sycrest 5 mg dvakrat na dan (13,1 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V razvojnem programu kliničnih študij zdravljenja z asenapinom so poročali o majhnem številu primerov prevelikega odmerjanja. Prijavljeni ocenjeni odmerki so bili med 15 in 400 mg. V večini primerov ni bilo jasno, ali je bolnik vzel zdravilo podjezično. Med neželene učinke, ki so povezani z

zdravljenjem, so sodili vznemirjenost in zmedenost, akatizija, orofacialna distonija, sedacija in asimptomatski znaki v EKG-ju (bradikardija, supraventrikularni kompleksi, zapoznelo intraventrikularno prevajanje impulzov).

Ni specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sycrest in tudi ni specifičnega antidota za to zdravilo. Pomisliti je treba tudi na možnost, da je bolnik vzel več zdravil hkrati. Potrebno je nadziranje delovanja srca in ožilja, da bi ugotovili morebitne aritmije. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba biti osredotočen predvsem na podporno terapijo z ohranjanjem ustrezne oksigenacije in ventilacije dihalnih poti ter na zdravljenje simptomov. Hipotenzijo in odpoved krvnega obtoka je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, na primer z intravenskim dajanjem tekočin in/ali z uporabo simpatikomimetikov (adrenalina in dopamina se ne sme uporabljati, ker lahko spodbujanje adrenergičnih receptorjev beta poslabša hipotenzijo pri zavori adrenergičnih receptorjev alfa z zdravilom Sycrest). V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov je treba bolniku dati antiholinergična zdravila. Skrben zdravniški nadzor in spremljanje bolnika naj trajata, dokler bolnik ne okreva.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, antipsihotiki, oznaka ATC: N05AH05

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja asenapina še ni v celoti pojasnjen. Na podlagi farmakologije njegovih receptorjev pa predpostavljamo, da njegovo delovanje temelji na kombinaciji antagonističnega delovanja na receptorje D2 in 5-HT2A. Tudi delovanje na druge receptorje, npr. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 in adrenergične receptorje  $\alpha_2$ , lahko prispeva h kliničnim učinkom asenapina.

#### Farmakodinamični učinki

Asenapin ima visoko afiniteto do serotoninskih receptorjev 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 in 5-HT7, dopaminskih receptorjev D2, D3, D4 in D1, adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  ter histaminskih receptorjev H1 in zmerno afiniteto do receptorjev H2. V testiranjih *in vitro* se asenapin obnaša kot antagonist teh receptorjev. Asenapin nima nobene omembe vredne afinitete do muskarinskih holinergičnih receptorjev.

#### Klinična učinkovitost

##### *Klinična učinkovitost pri bipolarni motnji I*

Učinkovitost asenapina pri zdravljenju manične ali mešane epizode bipolarne motnje I po DSM-IV z ali brez psihotičnih značilnosti so ovrednotili v dveh podobno zasnovanih 3-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih s placebom in učinkovino (olanzapin) nadzorovanih preskušanjih monoterapije s prilagodljivim odmerkom pri 488 oziroma 489 bolnikih. Vsi bolniki so izpolnjevali diagnostične kriterije iz Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj, 4. izdaja (DSM-IV), za bipolarno motnjo I, obstoječo manično epizodo (DSM-IV 296.4x) ali mešano motnjo (DSM-IV 296.6x) ter so imeli v času presejalnega pregleda in na začetku študije na lestvici za oceno stopnje manije po Young-u (Young Mania Rating Scale - YMRS) rezultat  $\geq 20$ . Bolniki s hitrejšimi cikli so bili iz teh študij izključeni. Asenapin je pokazal večjo učinkovitost od placeba kar zadeva zmanjšanje maničnih simptomov v obdobju 3 tednov. Točkovne ocene [95 % IZ] za spremembo od začetne vrednosti do končnega rezultata na lestvici manije po Young-u z uporabo LOCF analize v dveh študijah so bile sledeče:

-11,5 [-13,0, -10,0] za asenapin v primerjavi s -7,8 [-10,0, -5,6] za placebo ter

-10,8 [-12,3, -9,3] za asenapin v primerjavi s -5,5 [-7,5, -3,5] za placebo.

Statistično značilno razliko med asenapinom in placebom so opazili že 2. dan.

Bolnike iz dveh ključnih 3-tedenskih preskušanj so dodatno preiskovali še v 9-tedenskem podaljšanem preskušanju. To preskušanje je pokazalo ohranjanje učinka med posamezno epizodo po 12. tednih randomiziranega zdravljenja.

V enem dvojno slepem, 3-tedenskem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju fiksnih odmerkov z vzporedno skupino pri osebah z akutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, ki je vključevalo 367 bolnikov, od katerih je 126 prejelo placebo, 122 asenapin 5 mg dvakrat na dan in 119 asenapin 10 mg dvakrat na dan, je bila hipoteza o primarni učinkovitosti potrjena. Oba odmerka asenapina (5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan) sta bila učinkovitejša od placeba in sta v primerjavi s placebom pokazala statistično pomembno izboljšanje skupnega rezultata po lestvici YMRS, merjenega kot spremembo od začetne vrednosti do 21. dneva. Na podlagi analize LOCF, ki je vključevala vse zdravljene bolnike, je bila razlika v skupnem rezultatu po lestvici YMRS od začetne vrednosti do 21. dneva, merjena kot razlika povprečij najmanjših kvadratov, med asenapinom 5 mg dvakrat na dan in placebom -3,1 točke (95 % IZ [-5,7, -0,5]; p-vrednost = 0,0183). Med asenapinom 10 mg dvakrat na dan in placebom je razlika v skupnem rezultatu po lestvici YMRS od začetne vrednosti do 21. dneva, merjena kot razlika povprečij najmanjših kvadratov, znašala -3,0 točke (95 % IZ [-5,6, -0,4]; p-vrednost = 0,0244). Statistično pomembna razlika med asenapinom in placebom se je pokazala že 2. dan. V tem kratkotrajnem s fiksnim odmerkom nadzorovanem preskušanju ni bilo dokaza o dodatni prednosti 10-miligramskega odmerka dvakrat na dan v primerjavi s 5-miligramskim odmerkom dvakrat na dan.

V 12-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 326 bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, z ali brez psihoetičnih znakov, ki so bili delno neodzivni na monoterapijo z litijem ali valproatom v obdobju 2 tednov pri terapevtskih serumskih koncentracijah zdravila, je dodatek asenapina za adjuvantno terapijo vodil do večje učinkovitosti zdravljenja od monoterapije z litijem ali valproatom v 3. tednu (točkovne ocene [95 % IZ] spremembe od začetne vrednosti do končnega rezultata za oceno po lestvici YMRS, z uporabo analize LOCF, so bile: -10,3 [-11,9, -8,8] za asenapin in -7,9 [-9,4, -6,4] za placebo) ter v 12. tednu (-12,7 [-14,5, -10,9] za asenapin in -9,3 [-11,8, -7,6] za placebo) kar zadeva zmanjšanje maničnih simptomov.

#### Pediatrična populacija

Asenapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost zdravila Sycrest so ovrednotili pri 403 pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, ki so sodelovali v enojnem, 3-tedenskem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem preskušanju, v katerem je 302 bolnikov prejelo zdravilo Sycrest v fiksnih odmerkih od 2,5 mg do 10 mg dvakrat na dan. Rezultati študije so pokazali, da so v primerjavi s placebom vsi trije odmerki zdravila Sycrest statistično pomembno izboljšali skupni rezultat na lestvici za oceno stopnje manije po Youngu (YMRS), merjen kot razlika od začetka do 21. dneva, vendar klinični pomen izsledkov glede učinkovitosti ni bil dokazan. Dolgoročne učinkovitosti v odprtem, nenadzorovanem 50-tedenskem podaljšanem preskušanju niso mogli dokazati. Klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili v preskušanjih pri pediatričnih bolnikih, so bili v splošnem podobni tistim pri odraslih, vendar so opazili, da so bili neželeni učinki zdravljenja, povezani s povečanjem telesne mase in profilom plazemskih lipidov, obsežnejši kot pri odraslih.

V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem, randomiziranim preskušanju fiksnih odmerkov pri 306 mladostnikih s shizofrenijo, starih od 12 do 17 let, učinkovitosti zdravila Sycrest v odmerkih 2,5 mg in 5 mg dvakrat na dan niso dokazali.

V pediatričnih študijah z zdravilom Sycrest so uporabljali podjezične tablete z okusom. Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sycrest za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri bipolarni motnji I (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po podjezični uporabi se asenapin hitro absorbira in doseže največje plazemske koncentracije v 0,5 do 1,5 ure. Absolutna biološka uporabnost podjezičnega asenapina pri odmerku 5 mg je 35 %, absolutna biološka uporabnost pogoltnjenega asenapina pa je majhna (< 2 % pri tableti za peroralno uporabo). Pitje vode nekaj (2 ali 5) minut po jemanju asenapina je povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti asenapinu (za 19 % oziroma za 10 %), zato se mora bolnik izogibati uživanju hrane in pijače še 10 minut po jemanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Asenapin se hitro porazdeli in ima velik porazdelitveni volumen (približno 20-25 l/kg), kar kaže na njegovo obsežno porazdelitev zunaj žilja. Asenapin se v velikem odstotku (95 %) veže na plazemske beljakovine, vključno z albuminom in  $\alpha$ 1-kislim glikoproteinom.

### Biotransformacija

Asenapin se obsežno presnavlja. Poglavitne presnovne poti asenapina so neposredna glukuronidacija (ki poteka s pomočjo UGT1A4) ter oksidacija in demetilacija s pomočjo citokroma P450 (predvsem CYP1A2, z delnim prispevanjem 2D6 in 3A4). V študiji *in vivo* pri človeku z uporabo radioaktivno označenega asenapina je bil prevladujoči derivat asenapina v plazmi asenapin-N<sup>+</sup>-glukuronid, druge spojine pa so bile N-desmetilasenapin, N-desmetilasenapin N-karbamoil glukuronid in v manjših količinah tudi nespremenjeni asenapin. Delovanje zdravila Sycrest je predvsem posledica delovanja same matične spojine.

Asenapin je šibek zaviralec CYP2D6. V kulturi človeških hepatocitov asenapin ni povzročil indukcije delovanja CYP1A2 ali CYP3A4. Sočasno uporabo asenapina z znanimi zaviralci, induktorji ali substrati teh presnovnih poti so proučili v več študijah interakcij med zdravili (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Asenapin je spojina z velikim očistkom, saj znaša njegov očistek po intravenski uporabi 52 l/h. V študiji masne bilance so večino radioaktivnega odmerka našli v urinu (približno 50 %) in v blatu (približno 40 %), le majhna količina se ga je izločila v obliki nespremenjene spojine z blatom (5-16 %). Po začetni hitrejši fazi porazdelitve znaša končna razpolovna doba asenapina približno 24 ur.

### Linearnost/nelinearnost

Povečanje odmerka zdravila s 5 mg na 10 mg dvakrat na dan (t.j. dvakratno povečanje) vodi do manj kot linearnega povečanja (1,7-kratnega) tako stopnje izpostavljenosti kot največje koncentracije zdravila. Manj kot sorazmerno povečevanje vrednosti C<sub>max</sub> in AUC z odmerkom lahko pripišemo omejitvam v absorpcijski kapaciteti ustne sluznice pri podjezični uporabi.

Pri jemanju zdravila dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 3 dneh. Na splošno je farmakokinetika zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja podobna njegovi farmakokinetiki po jemanju enkratnega odmerka.

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetika asenapina je bila podobna pri preiskovancih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu), tistih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) in tistih z normalnim delovanjem jeter, pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) pa so opazili 7-kratno povečanje izpostavljenosti asenapinu (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika asenapina po dajanju enkratnega 5 mg odmerka asenapina pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare ledvic je bila podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic.

Ni izkušenj z uporabo asenapina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina manjši od 15 ml/min.

#### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih (starih med 65 in 85 let) je izpostavljenost asenapinu približno za 30 % večja kot pri drugih mlajših odraslih bolnikih.

#### *Pediatrična populacija (otroci in mladostniki)*

V farmakokinetični študiji, kjer so uporabili podjezične tablete brez okusa v odmerku 5 mg dvakrat na dan, je bila farmakokinetika asenapina pri bolnikih mladostnikih (starih od vključno 12 let do vključno 17 let) podobna kot pri odraslih. Pri mladostnikih odmerki 10 mg dvakrat na dan ni povzročil povečane izpostavljenosti v primerjavi z odmerkom 5 mg dvakrat na dan.

V drugi farmakokinetični študiji, kjer so uporabili podjezične tablete z okusom, je bila pri odmerku 10 mg dvakrat na dan pri pediatrični populaciji (od 10 do vključno 17 let) izpostavljenost asenapinu v primerjavi z odmerkom 5 mg dvakrat na dan povečana približno sorazmerno z odmerkom.

#### *Spol*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da ni razlik v farmakokinetiki asenapina med spoloma.

#### *Rasa*

V analizi populacijske farmakokinetike niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko asenapina.

#### *Kajenje*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da kajenje, ki inducira izoenzim CYP1A2, ne vpliva na očistek asenapina. Tudi v za to posebej izvedeni študiji kajenje med jemanjem enkratnega podjezičnega 5 mg odmerka ni imelo nobenega vpliva na farmakokinetiko asenapina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih so pokazale predvsem farmakološke učinke za omejitve odmerka, na primer sedacijo. Poleg tega so opazili tudi s prolaktinom posredovane učinke na prsne žleze in motnje gonitvenega ciklusa. Pri psih so veliki peroralni odmerki povzročili hepatotoksičnost, ki pa je niso opazili po kronični intravenski uporabi. Asenapin ima določeno afiniteto za tkiva, ki vsebujejo melanin, vendar pri testiranju *in vitro* ni pokazal nikakršne fototoksičnosti. Poleg tega tudi histopatološki pregled oči psov, kronično zdravljenih z asenapinom, ni pokazal nobenih znakov toksičnosti za oči, kar dokazuje, da ni tveganja za fototoksičnost zdravila. Asenapin ni bil genotoksičen v skupini več različnih testov. V študijah subkutane kancerogenosti pri podganah in miših niso opazili nobenega povečanja incidence tumorjev. V predkliničnih študijah so učinke oziroma vplive opazili le pri izpostavljenostih, za katere so menili, da so zadosti večje od največje izpostavljenosti zdravilu pri človeku, da jih lahko štejemo za malo pomembne pri klinični uporabi zdravila.

Asenapin ni zmanjšal plodnosti pri podganah ter ni bil teratogen pri podganah in kuncih, v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih pa so ugotovili embriotoksičnost. Asenapin je povzročil tudi blago toksičnost pri samicah in rahel zastoj v razvoju skeleta pri plodu. Po njegovi peroralni uporabi pri brejih samicah kuncev v obdobju organogeneze je imel asenapin neugoden vpliv na telesno maso pri višjem odmerku, to je 15 mg/kg dvakrat na dan. Pri tem odmerku je bila telesna masa plodov manjša. Pri intravenskem dajanju asenapina brejim samicam kuncev niso opazili nobenih znakov embriotoksičnosti. Pri podganah so opazili toksičnost za zarodek in plod (povečana izguba zarodka po implantaciji, zmanjšana masa ploda in zapoznela osifikacija) po peroralni in intravenski uporabi zdravila v obdobju organogeneze in ves čas gestacije. Pri mladičih podganjih samic, ki so prejemale zdravilo v času gestacije in laktacije, so opazili povečano umrljivost novorojenih mladičev. Iz rezultatov študije navkrižne vzgoje mladičev so sklepali, da asenapin

povzroča smrt mladičev v času kmalu po kotitvi ali pozneje zaradi okvare pri mladičih in ne zaradi spremenjenega vedenja samic med laktacijo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

želatina  
manitol (E421)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz dveh aluminijastih folij v škatlah po 20, 60 ali 100 podjezičnih tablet.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. september 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 05. maj 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. IME ZDRAVILA

Sycrest 10 mg podjezične tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena podjezična tableta vsebuje 10 mg asenapina (v obliki maleata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

podjezična tableta

Okrogle, bele do sivo-bele podjezične tablete z vtisnjeno oznako "10" na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sycrest je indicirano za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Sycrest kot monoterapije je 5 mg dvakrat na dan. Bolnik naj vzame en odmerek zdravila zjutraj in enega zvečer. Odmerek se lahko zviša na 10 mg dvakrat na dan na podlagi kliničnega odziva in prenašanja zdravila posameznika. Glejte poglavje 5.1. Pri kombinirani terapiji je priporočen začetni odmerek 5 mg dvakrat na dan. Odvisno od kliničnega odziva in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku se lahko odmerek poveča na 10 mg dvakrat na dan.

#### Posebne populacije

##### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih je treba zdravilo Sycrest uporabljati previdno, ker je na voljo le malo podatkov o njegovi učinkovitosti pri bolnikih, starih 65 let in več. Farmakokinetični podatki, ki so na voljo, so opisani v poglavju 5.2.

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna prilagoditev odmerka. Z uporabo asenapina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina manjši od 15 ml/min, izkušenj ni.

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri nekaterih bolnikih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) ni mogoče izključiti možnosti zvišanja plazemske koncentracije asenapina, zato svetujemo previdnost. Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so opazili 7-kratno povečanje izpostavljenosti asenapinu. Zdravilo Sycrest torej ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro jeter.



### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 10 do 17 let) z maničnimi ali mešanimi epizodami, povezanimi z bipolarno motnjo I, sta bili opravljeni farmakokinetična študija in kratkotrajna študija učinkovitosti in varnosti. Dolgoročno varnost so pri tej populaciji raziskali v odprti, nenadzorovani 50-tedenski podaljšani študiji. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

### Način uporabe

Bolnik ne sme vzeti tablete iz pretisnega omota, dokler ni pripravljen, da jo zaužije. Vedno jo mora prijemat s suhimi rokami. Tablete ne sme potisniti skozi folijo pretisnega omota. Omota tudi ne sme rezati ali trgati. Obarvani del naj odlušči in tableto previdno vzame ven. Tablete ne sme zdrobiti.

Da bi zagotovil optimalno absorpcijo zdravila, naj bolnik položi podjezično tableto zdravila Sycrest pod jezik in počaka, da se popolnoma raztopi. Tableta se bo v nekaj sekundah raztopila v slini. Podjezičnih tablet zdravila Sycrest se ne sme žvečiti ali jih pogoltniti. 10 minut po zaužitju tablete naj se bolnik izogiba uživanju hrane in pijače.

Če se zdravilo Sycrest uporablja skupaj z drugimi zdravili, ga je treba vzeti zadnjega.

Zdravljenje z zdravilom Sycrest ni priporočljivo pri bolnikih, ki ga ne morejo jemati na opisani način, ker je biološka uporabnost asenapina, če se ga pogoltno, majhna (< 2 % pri tabletah za peroralno uporabo).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Starostniki s psihozo v okviru demence

Pri starejših bolnikih, ki imajo psihozo v okviru demence in se zdravijo z antipsihotiki, je tveganje za smrt povečano.

Zdravilo Sycrest ni odobreno za zdravljenje bolnikov s psihozo v okviru demence in ni priporočljivo za uporabo pri tej specifični skupini bolnikov.

### Nevroleptični maligni sindrom

Pri jemanju antipsihotikov, vključno z asenapinom, so poročali o nastanku nevroleptičnega malignega sindroma (NMS), za katerega so značilni hipertermija, mišična rigidnost, nestabilnost avtonomnega živčnega sistema, motnje zavesti in zvišane vrednosti kreatinske fosfokinaze v serumu. Med dodatne klinične znake lahko sodijo mioglobinurija (rabdomioliza) in akutna ledvična odpoved.

Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na nastanek NMS, mu je treba zdravilo Sycrest ukiniti.

### Napadi krčev

V kliničnih preskušanjih so občasno poročali o pojavu napadov krčev med zdravljenjem z asenapinom, zato je treba zdravilo Sycrest uporabljati previdno pri tistih bolnikih, ki imajo v anamnezi bolezen z napadi krčev oziroma, ki imajo bolezni, povezane z napadi krčev.

### Samomor

Pri boleznih s psihozo ter pri bipolarni motnji obstaja možnost poskusa samomora pri bolniku, zato je pri zdravljenju potreben natančen nadzor bolnikov z velikim tveganjem.

### Ortostatska hipotenzija

Asenapin lahko povzroči ortostatsko hipotenzijo in sinkopo, še posebej na začetku zdravljenja, kar je verjetno posledica njegovega antagonističnega delovanja na adrenergične receptorje  $\alpha_1$ . Pri starostnikih je še posebej veliko tveganje za pojav ortostatske hipotenzije (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so med zdravljenjem z zdravilom Sycrest občasno poročali o primerih sinkope. Zdravilo Sycrest je torej treba uporabljati previdno pri starostnikih in bolnikih z znanimi srčno-žilnimi boleznimi (npr. srčnim popuščanjem, miokardnim infarktoma ali ishemijo ter motnjami srčnega prevajanja), možgansko-žilnimi boleznimi ali stanji, ki povečajo nagnjenost bolnika k hipotenziji (npr. dehidracijo in hipovolemijo).

### Tardivna diskinezija

Uporaba zdravil, ki delujejo antagonistično na dopaminske receptorje, je bila povezana z nastankom tardivne diskinezije, za katero so značilni ritmični, nehotni gibi, predvsem na jeziku in/ali obrazu. V kliničnih preskušanjih so občasno poročali o primerih tardivne diskinezije med zdravljenjem z asenapinom. Pojav ekstrapiramidnih simptomov je dejavnik tveganja za nastanek tardivne diskinezije. Če se pri bolniku, ki jemlje zdravilo Sycrest, pojavijo znaki in simptomi tardivne diskinezije, je treba razmisliti o ukinitvi zdravila.

### Hiperprolaktinemija

Pri nekaterih bolnikih so pri zdravljenju z zdravilom Sycrest opazili povečane koncentracije prolaktina. V kliničnih preskušanjih je bilo prijavljenih malo neželenih učinkov, povezanih z nenormalnimi koncentracijami prolaktina.

### Interval QT

Ni znakov, da bi bila uporaba asenapina združena s klinično pomembnim podaljšanjem intervala QT. Pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom z znano srčno-žilno boleznijo ali podaljšanjem intervala QT v družinski anamnezi ter pri njegovi sočasni uporabi z drugimi zdravili, za katere menijo, da podaljšujejo interval QT, je potrebna previdnost.

### Hiperglikemija in sladkorna bolezen

Občasno so med zdravljenjem z asenapinom poročali o hiperglikemiji ali o poslabšanju obstoječe sladkorne bolezni. Ocenjevanje povezanosti med uporabo atipičnih antipsihotikov in nastankom motenj uravnavanja glukoze je težavno zaradi možnosti povečanega osnovnega tveganja za nastanek sladkorne bolezni pri bolnikih s shizofrenijo ali bipolarno motnjo in naraščajoče incidence sladkorne bolezni v splošni populaciji. Pri sladkornih bolnikih in pri bolnikih z dejavniki tveganja za nastanek sladkorne bolezni je priporočljiv ustrezen klinični nadzor.

### Disfagija

Pri zdravljenju z antipsihotiki so se pojavljale motnje motilitete požiralnika ter aspiracija. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Sycrest, so občasno poročali tudi o primerih disfagije.

### Uravnavanje telesne temperature

Antipsihotikom so pripisali negativen vpliv na sposobnost telesa, da zmanjša temperaturo jedra telesa. Na podlagi kliničnih preskušanj sklepamo, da uporaba asenapina ni povezana s klinično pomembnimi motnjami uravnavanja telesne temperature. Pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom, ki bodo izpostavljeni stanjem, v katerih se lahko poveča telesna temperatura, na primer pri naporni telesni vadbi, izpostavljenosti skrajni vročini, sočasnemu jemanju zdravil z antiholinergičnim delovanjem ali nastanku dehidracije, je potrebna ustrezna previdnost.

### Bolniki s hudo jetrno okvaro

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (razred C po Child-Pughu) je izpostavljenost asenapinu 7-krat večja, zato zdravilo Sycrest za te bolnike ni priporočljivo.

### Parkinsonova bolezen in demenca z Lewyevimi telesci

Zdravnik mora pri predpisovanju zdravila Sycrest bolnikom s Parkinsonovo boleznijo ali bolnikom, ki imajo demenco z Lewyevimi telesci (DLB), pretehtati tveganja in koristi uporabe antipsihotikov, ker imata lahko obe omenjeni skupini bolnikov večje tveganje za nastanek nevroleptičnega malignega sindroma, lahko pa sta tudi bolj občutljivi za antipsihotike. Med znake povečane občutljivosti bolnika lahko sodijo zmedenost, otopelost, posturalna nestabilnost s pogostimi padci ter tudi ekstrapiramidni simptomi.

### Padci

Asenapin lahko povzroči neželene učinke, kot so somnolenca, ortostatska hipotenzija, omotica in ekstrapiramidni simptomi, kar lahko povzroči padce in posledično zlome ali druge poškodbe. Pred predpisovanjem asenapina je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za padec, oceniti njihovo stanje.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Glede na to, da asenapin deluje predvsem na osrednje živčevje (CŽS) (glejte poglavje 4.8), je potrebna previdnost pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje. Bolnikom je treba svetovati, naj se med jemanjem zdravila Sycrest izogibajo alkoholu.

### Možnost, da bi druga zdravila vplivala na zdravilo Sycrest

Asenapin se odstranjuje predvsem z neposredno glukuronidacijo s pomočjo UGT1A4 in z oksidativno presnovo s pomočjo izoencimov citokroma P450 (predvsem CYP1A2). Proučevali so možne učinke zaviralcev in enega induktorja večih omenjenih encimskih poti na farmakokinetiko asenapina, in sicer fluvoksamina (zaviralca CYP1A2), paroksetina (zaviralca CYP2D6), imipramina (zaviralca CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (zaviralca CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktorja CYP3A4/1A2) in valproata (zaviralca UGT). Z izjemo fluvoksamina nobeno od zdravil z medsebojnimi delovanji ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki asenapina.

Med sočasno uporabo z enkratnim 5 mg odmerkom asenapina je fluvoksamin v odmerku 25 mg dvakrat na dan povzročil 29 % povečanje vrednosti AUC za asenapin. Pričakovati je, da bo celoten terapevtski odmerek fluvoksamina vodil do še večjega povečanja plazemske koncentracije asenapina, zato je pri sočasni uporabi asenapina in fluvoksamina potrebna previdnost.

### Možnost, da bi zdravilo Sycrest vplivalo na druga zdravila

Zaradi antagonističnega delovanja zdravila Sycrest na adrenergične receptorje  $\alpha_1$  z možnostjo, da bo povzročilo ortostatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.4), lahko to zdravilo okrepi učinke določenih antihipertenzivov.

Asenapin lahko izniči učinke levodope in dopaminskih agonistov. Če menite, da je njihova sočasna uporaba resnično potrebna, morate bolniku predpisati najmanjši še učinkovit odmerek vsakega od zdravil.

Študije *in vitro* kažejo, da asenapin šibko zavira CYP2D6. Rezultati kliničnih študij interakcij med zdravili, v katerih so proučevali učinke zaviranja CYP2D6 z asenapinom, so bili naslednji:

- Po sočasni uporabi dekstrometorfana in asenapina pri zdravih preiskovancih so merili razmerje med dekstrometorfanom in dekstrometorfanom (DX/DM) kot kazalec aktivnosti CYP2D6. Zdravljenje z asenapinom v odmerku 5 mg dvakrat na dan je povzročilo delno zmanjšanje razmerja DX/DM na 0,43, kar kaže na obstoj zavore CYP2D6. V isti študiji je zdravljenje s paroksetinom v odmerku 20 mg na dan zmanjšalo razmerje DX/DM na 0,032.
- Sočasna uporaba enkratnega 75 mg odmerka imipramina z enkratnim 5 mg odmerkom asenapina v ločeni študiji ni vplivala na plazemske koncentracije presnovka desipramina (substrata CYP2D6).

- Sočasna uporaba enkratnega 20 mg odmerka paroksetina (substrat in zaviralec CYP2D6) med zdravljenjem s 5 mg asenapina dvakrat na dan pri 15 zdravih moških preiskovancih je vodila do skoraj 2-kratnega povečanja izpostavljenosti paroksetinu.

Videti je, da je asenapin *in vivo* le šibek zaviralec CYP2D6, vendar pa lahko okrepi zaviralne učinke paroksetina na svojo lastno presnovo.

Zdravilo Sycrest je torej treba uporabljati previdno z zdravili, ki so tako substrati kot zaviralci CYP2D6.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Sycrest pri nosečnicah. Asenapin ni bil teratogen v študijah pri živalih, vendar so ugotovili toksične učinke na samice in zarodke (glejte poglavje 5.3).

Pri novorojenčkih, ki so bili med tretjim trimesečjem nosečnosti izpostavljeni antipsihotikom (vključno z zdravilom Sycrest), obstaja tveganje za pojav neželenih učinkov, vključno z ekstrapiramidnimi in/ali odtegnitvenimi simptomi, katerih jakost in čas trajanja po porodu sta lahko različna. Pri novorojenčkih so poročali o agitaciji, hipertoniji, hipotoniji, tremorju, somnolenci, respiratorni stiski in motnjah hranjenja. Posledično je treba takšne novorojenčke skrbno nadzirati.

Zdravila Sycrest se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če zdravstveno stanje ženske zahteva zdravljenje z asenapinom in le, če njegove možne koristi odtehtajo potencialno tveganje za plod.

##### Dojenje

Asenapin se je izločal v mleko pri podganah v času laktacije. Ni znano, ali se asenapin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Med zdravljenjem z zdravilom Sycrest je treba prenehati z dojenjem.

##### Plodnost

V nekliničnih študijah niso opazili nikakršnega zmanjšanja plodnosti (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Asenapin lahko povzroča somnolenco in sedacijo, zato je treba bolnike opozoriti na previdnost pri vožnji in upravljanju strojev, dokler ne bodo prepričani, da zdravljenje z zdravilom Sycrest nanje ne vpliva neugodno.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročana neželena učinka, povezana z uporabo asenapina v kliničnih preskušanjih, sta bila somnolenca in tesnoba. Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah. Drugi resni neželeni učinki so podrobneje opisani v poglavju 4.4.

##### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Incidence neželenih učinkov, ki so bili povezani z uporabo asenapina, so podane v spodnji preglednici. Ta preglednica temelji na neželenih učinkih, ki so bili poročani v kliničnih preskušanjih in/ali v obdobju trženja zdravila.

Vsi neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in po pogostnosti; zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			alergijske reakcije		
Presnovne in prehranske motnje		povečana telesna masa, povečan apetit	hiperglikemija		
Psihiatrične motnje	tesnoba				
Bolezni živčevja	somnolenca	distonija, akatizija, diskinezija, parkinsonizem, sedacija, omotica, disgevzija	sinkopa, napadi krčev, ekstrapiramidni simptomi, dizartrija, sindrom nemirnih nog	nevroleptični maligni sindrom	
Očesne bolezni				motnje akomodacije	
Srčne bolezni			sinusna bradikardija, kračni blok, podaljšan interval QT v EKG-ju, sinusna tahikardija		
Žilne bolezni			ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				pljučna embolija	
Bolezni prebavil		hipestezija ust, navzea, prekomerno izločanje sline	oteklost jezika, disfagija, glosodinija, parestezije v ustih, lezije na ustni sluznici (razjede, mehurji in vnetje)		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečana vrednost alanin aminotransferaze			
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih					padci*

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		rigidnost mišic		rabdomioliza	
Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju					sindrom odtegnitve zdravila pri novorojenčku (glejte poglavje 4.6)
Motnje reprodukcije in dojk			spolne motnje, amenoreja	ginekomastija, galaktoreja	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost			

\*Glejte spodaj podpoglavje "Padci"

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Ekstrapiramidni simptomi (EPS)*

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca ekstrapiramidnih simptomov pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, večja kakor pri placebo (15,4 % v primerjavi z 11,0 %).

Na podlagi kratkotrajnih (6-tedenskih) preskušanj pri bolnikih s shizofrenijo je videti, da obstaja pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, v primeru akatizije povezanost med odmerkom zdravila in odzivom nanj, v primeru parkinsonizma pa so opazili tendenco okrepitve pri večjih odmerkih.

Majhna farmakokinetična študija je pokazala, da so pediatrični bolniki bolj nagnjeni k distoniji po začetnem odmerjanju asenapina, če ni upoštevana shema postopnega povečevanja odmerka (glejte poglavje 5.2). V pediatričnih kliničnih preskušanjih s postopnim povečevanjem odmerka je bila pojavnost distonije podobna kot v preskušanjih pri odraslih.

##### *Povečanje telesne mase*

V kombiniranih kratkotrajnih in dolgotrajnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s shizofrenijo ali manijo pri bipolarni motnji je bila povprečna vrednost spremembe telesne mase pri uporabi asenapina 0,8 kg. V kratkotrajnih preskušanjih pri bolnikih s shizofrenijo je znašal odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase pri končnem rezultatu, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) 5,3 % za asenapin, v primerjavi z 2,3 % za placebo. V kratkotrajnih preskušanjih s prilagodljivim odmerkom pri bolnikih z manijo pri bipolarni motnji pa je bil odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase pri končnem rezultatu, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) 6,5 % za asenapin in 0,6 % za placebo.

V 3-tedenskem, s placebom nadzorovanem, randomiziranem preskušanju učinkovitosti in varnosti fiksnega odmerka pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, starih od 10 do 17 let, je bila povprečna sprememba telesne mase od začetka do konca preskušanja pri placebo 0,48 kg, pri 2,5 mg asenapina dvakrat na dan 1,72 kg, pri 5 mg asenapina dvakrat na dan 1,62 kg ter pri 10 mg asenapina dvakrat na dan 1,44 kg. Odstotek preiskovancev s klinično pomembnim povečanjem telesne mase (t.j.  $z \geq 7\%$  povečanjem telesne mase 21. dan, v primerjavi z začetnimi vrednostmi) je znašal 14,1 % za 2,5 mg asenapina dvakrat na dan, 8,9 % za 5 mg asenapina dvakrat na dan in 9,2 % za 10 mg asenapina dvakrat na dan, v primerjavi z 1,1 % za placebo. V dolgotrajnem podaljšanem preskušanju

(50 tednov) je imelo skupno 34,8 % preiskovancev klinično pomembno povečanje telesne mase (t.j.  $\geq 7$  % povečanje telesne mase pri končnem rezultatu). Celotno povprečno (SD) povečanje telesne mase v končni točki študije je znašalo 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatska hipotenzija*

Incidenca ortostatske hipotenzije pri starostnikih je bila 4,1 %, v primerjavi z 0,3 % pri skupini bolnikov, ki so bili vključeni v kombinirano preskušanje druge in tretje faze.

#### *Padci*

Padci se lahko pojavijo kot posledica enega ali več neželenih učinkov, kot so: somnolenca, ortostatska hipotenzija, omotica, ekstrapiramidni simptomi.

#### *Jetrni encimi*

Pri bolnikih so pogosto opazili prehodno, asimptomatsko zvišanje vrednosti jetrnih transaminaz, alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST), še posebej na začetku zdravljenja.

#### *Drugi izvidi*

Pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, so poročali o možgansko-žilnih dogodkih, vendar ni dokazov za večjo incidenco od tiste, ki je že pričakovana pri odraslih, starih od 18 do 65 let.

Asenapin ima anestetično delovanje. Neposredno po njegovi uporabi lahko nastopijo hipestezija ali parestezije v ustih, ki pa običajno minejo v eni uri.

Pri bolnikih, zdravljenih z asenapinom, so v obdobju trženja zdravila poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, angioedemom, oteklostjo jezika in oteklostjo grla (faringealni edem).

#### *Pediatrična populacija*

Asenapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

Klinično pomembni neželeni učinki iz preskušanja pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo in shizofrenijo so bili podobni tistim, ki so jih opazili v preskušanjih pri odraslih z bipolarno motnjo in shizofrenijo.

Najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 5$  % in najmanj dvakrat pogostejši kot pri placebo), o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, so bili zaspanost, sedacija, omotica, disgevizija, hipestezija v ustih, parestezija v ustih, navzea, povečan apetit, utrujenost in povečanje telesne mase (glejte *Povečanje telesne mase zgoraj*).

Najpogostejši neželeni učinki (z deležem bolnikov  $\geq 5$  % in najmanj dvakrat pogostejši kot pri placebo), o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih s shizofrenijo, so bili zaspanost, sedacija, akatizija, omotica in hipestezija v ustih. Pojavnost bolnikov s povečanjem telesne mase  $\geq 7$  % (od začetne vrednosti do končnega rezultata) je bila v primerjavi s placebom (3,1 %) statistično pomembno večja pri zdravilu Sycrest 2,5 mg dvakrat na dan (9,5 %) in zdravilu Sycrest 5 mg dvakrat na dan (13,1 %).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

V razvojnem programu kliničnih študij zdravljenja z asenapinom so poročali o majhnem številu primerov prevelikega odmerjanja. Prijavljeni ocenjeni odmerki so bili med 15 in 400 mg. V večini primerov ni bilo jasno, ali je bolnik vzel zdravilo podjezično. Med neželene učinke, ki so povezani z

zdravljenjem, so sodili vznemirjenost in zmedenost, akatizija, orofacialna distonija, sedacija in asimptomatski znaki v EKG-ju (bradikardija, supraventrikularni kompleksi, zapoznelo intraventrikularno prevajanje impulzov).

Ni specifičnih informacij o zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Sycrest in tudi ni specifičnega antidota za to zdravilo. Pomisliti je treba tudi na možnost, da je bolnik vzel več zdravil hkrati. Potrebno je nadziranje delovanja srca in ožilja, da bi ugotovili morebitne aritmije. Pri zdravljenju prevelikega odmerjanja je treba biti osredotočen predvsem na podporno terapijo z ohranjanjem ustrezne oksigenacije in ventilacije dihalnih poti ter na zdravljenje simptomov. Hipotenzijo in odpoved krvnega obtoka je treba zdraviti z ustreznimi ukrepi, na primer z intravenskim dajanjem tekočin in/ali z uporabo simpatikomimetikov (adrenalina in dopamina se ne sme uporabljati, ker lahko spodbujanje adrenergičnih receptorjev beta poslabša hipotenzijo pri zavori adrenergičnih receptorjev alfa z zdravilom Sycrest). V primeru hudih ekstrapiramidnih simptomov je treba bolniku dati antiholinergična zdravila. Skrben zdravniški nadzor in spremljanje bolnika naj trajata, dokler bolnik ne okreva.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Psiholeptiki, antipsihotiki, oznaka ATC: N05AH05

#### Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja asenapina še ni v celoti pojasnjen. Na podlagi farmakologije njegovih receptorjev pa predpostavljamo, da njegovo delovanje temelji na kombinaciji antagonističnega delovanja na receptorje D2 in 5-HT2A. Tudi delovanje na druge receptorje, npr. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 in adrenergične receptorje  $\alpha_2$ , lahko prispeva h kliničnim učinkom asenapina.

#### Farmakodinamični učinki

Asenapin ima visoko afiniteto do serotoninskih receptorjev 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 in 5-HT7, dopaminskih receptorjev D2, D3, D4 in D1, adrenergičnih receptorjev  $\alpha_1$  in  $\alpha_2$  ter histaminskih receptorjev H1 in zmerno afiniteto do receptorjev H2. V testiranjih *in vitro* se asenapin obnaša kot antagonist teh receptorjev. Asenapin nima nobene omembe vredne afinitete do muskarinskih holinergičnih receptorjev.

#### Klinična učinkovitost

##### *Klinična učinkovitost pri bipolarni motnji I*

Učinkovitost asenapina pri zdravljenju manične ali mešane epizode bipolarne motnje I po DSM-IV z ali brez psihotičnih značilnosti so ovrednotili v dveh podobno zasnovanih 3-tedenskih, randomiziranih, dvojno slepih s placebom in učinkovino (olanzapin) nadzorovanih preskušanjih monoterapije s prilagodljivim odmerkom pri 488 oziroma 489 bolnikih. Vsi bolniki so izpolnjevali diagnostične kriterije iz Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj, 4. izdaja (DSM-IV), za bipolarno motnjo I, obstoječo manično epizodo (DSM-IV 296.4x) ali mešano motnjo (DSM-IV 296.6x) ter so imeli v času presejalnega pregleda in na začetku študije na lestvici za oceno stopnje manije po Young-u (Young Mania Rating Scale - YMRS) rezultat  $\geq 20$ . Bolniki s hitrejšimi cikli so bili iz teh študij izključeni. Asenapin je pokazal večjo učinkovitost od placeba kar zadeva zmanjšanje maničnih simptomov v obdobju 3 tednov. Točkovne ocene [95 % IZ] za spremembo od začetne vrednosti do končnega rezultata na lestvici manije po Young-u z uporabo LOCF analize v dveh študijah so bile sledeče:

-11,5 [-13,0, -10,0] za asenapin v primerjavi s -7,8 [-10,0, -5,6] za placebo ter

-10,8 [-12,3, -9,3] za asenapin v primerjavi s -5,5 [-7,5, -3,5] za placebo.

Statistično značilno razliko med asenapinom in placebom so opazili že 2. dan.



Bolnike iz dveh ključnih 3-tedenskih preskušanj so dodatno preiskovali še v 9-tedenskem podaljšanem preskušanju. To preskušanje je pokazalo ohranjanje učinka med posamezno epizodo po 12. tednih randomiziranega zdravljenja.

V enem dvojno slepem, 3-tedenskem s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju fiksnih odmerkov z vzporedno skupino pri osebah z akutno manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, ki je vključevalo 367 bolnikov, od katerih je 126 prejelo placebo, 122 asenapin 5 mg dvakrat na dan in 119 asenapin 10 mg dvakrat na dan, je bila hipoteza o primarni učinkovitosti potrjena. Oba odmerka asenapina (5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan) sta bila učinkovitejša od placeba in sta v primerjavi s placebom pokazala statistično pomembno izboljšanje skupnega rezultata po lestvici YMRS, merjenega kot spremembo od začetne vrednosti do 21. dneva. Na podlagi analize LOCF, ki je vključevala vse zdravljene bolnike, je bila razlika v skupnem rezultatu po lestvici YMRS od začetne vrednosti do 21. dneva, merjena kot razlika povprečij najmanjših kvadratov, med asenapinom 5 mg dvakrat na dan in placebom -3,1 točke (95 % IZ [-5,7, -0,5]; p-vrednost = 0,0183). Med asenapinom 10 mg dvakrat na dan in placebom je razlika v skupnem rezultatu po lestvici YMRS od začetne vrednosti do 21. dneva, merjena kot razlika povprečij najmanjših kvadratov, znašala -3,0 točke (95 % IZ [-5,6, -0,4]; p-vrednost = 0,0244). Statistično pomembna razlika med asenapinom in placebom se je pokazala že 2. dan. V tem kratkotrajnem s fiksnim odmerkom nadzorovanem preskušanju ni bilo dokaza o dodatni prednosti 10-miligramskega odmerka dvakrat na dan v primerjavi s 5-miligramskim odmerkom dvakrat na dan.

V 12-tedenskem s placebom nadzorovanem preskušanju pri 326 bolnikih z manično ali mešano epizodo bipolarnе motnje I, z ali brez psihotičnih znakov, ki so bili delno neodzivni na monoterapijo z litijem ali valproatom v obdobju 2 tednov pri terapevtskih serumskih koncentracijah zdravila, je dodatek asenapina za adjuvantno terapijo vodil do večje učinkovitosti zdravljenja od monoterapije z litijem ali valproatom v 3. tednu (točkovne ocene [95 % IZ] spremembe od začetne vrednosti do končnega rezultata za oceno po lestvici YMRS, z uporabo analize LOCF, so bile: -10,3 [-11,9, -8,8] za asenapin in -7,9 [-9,4, -6,4] za placebo) ter v 12. tednu (-12,7 [-14,5, -10,9] za asenapin in -9,3 [-11,8, -7,6] za placebo) kar zadeva zmanjšanje maničnih simptomov.

#### Pediatrična populacija

Asenapin ni indiciran za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let (glejte poglavje 4.2).

Varnost in učinkovitost zdravila Sycrest so ovrednotili pri 403 pediatričnih bolnikih z bipolarno motnjo I, ki so sodelovali v enojnem, 3-tedenskem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem preskušanju, v katerem je 302 bolnikov prejelo zdravilo Sycrest v fiksnih odmerkih od 2,5 mg do 10 mg dvakrat na dan. Rezultati študije so pokazali, da so v primerjavi s placebom vsi trije odmerki zdravila Sycrest statistično pomembno izboljšali skupni rezultat na lestvici za oceno stopnje manije po Youngu (YMRS), merjen kot razlika od začetka do 21. dneva, vendar klinični pomen izsledkov glede učinkovitosti ni bil dokazan. Dolgoročne učinkovitosti v odprtem, nenadzorovanem 50-tedenskem podaljšanem preskušanju niso mogli dokazati. Klinično pomembni neželeni učinki, ki so jih opazili v preskušanjih pri pediatričnih bolnikih, so bili v splošnem podobni tistim pri odraslih, vendar so opazili, da so bili neželeni učinki zdravljenja, povezani s povečanjem telesne mase in profilom plazemskih lipidov, obsežnejši kot pri odraslih.

V 8-tedenskem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem, randomiziranem preskušanju fiksnih odmerkov pri 306 mladostnikih s shizofrenijo, starih od 12 do 17 let, učinkovitosti zdravila Sycrest v odmerkih 2,5 mg in 5 mg dvakrat na dan niso dokazali.

V pediatričnih študijah z zdravilom Sycrest so uporabljali podjezične tablete z okusom. Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Sycrest za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri bipolarni motnji I (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Po podjezični uporabi se asenapin hitro absorbira in doseže največje plazemske koncentracije v 0,5 do 1,5 ure. Absolutna biološka uporabnost podjezičnega asenapina pri odmerku 5 mg je 35 %, absolutna biološka uporabnost pogoltnjenega asenapina pa je majhna (< 2 % pri tableti za peroralno uporabo). Pitje vode nekaj (2 ali 5) minut po jemanju asenapina je povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti asenapinu (za 19 % oziroma za 10 %), zato se mora bolnik izogibati uživanju hrane in pijače še 10 minut po jemanju zdravila (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Asenapin se hitro porazdeli in ima velik porazdelitveni volumen (približno 20-25 l/kg), kar kaže na njegovo obsežno porazdelitev zunaj žilja. Asenapin se v velikem odstotku (95 %) veže na plazemske beljakovine, vključno z albuminom in  $\alpha$ 1-kislim glikoproteinom.

### Biotransformacija

Asenapin se obsežno presnavlja. Poglavitne presnovne poti asenapina so neposredna glukuronidacija (ki poteka s pomočjo UGT1A4) ter oksidacija in demetilacija s pomočjo citokroma P450 (predvsem CYP1A2, z delnim prispevanjem 2D6 in 3A4). V študiji *in vivo* pri človeku z uporabo radioaktivno označenega asenapina je bil prevladujoči derivat asenapina v plazmi asenapin-N<sup>+</sup>-glukuronid, druge spojine pa so bile N-desmetilasenapin, N-desmetilasenapin N-karbamoil glukuronid in v manjših količinah tudi nespremenjeni asenapin. Delovanje zdravila Sycrest je predvsem posledica delovanja same matične spojine.

Asenapin je šibek zaviralec CYP2D6. V kulturi človeških hepatocitov asenapin ni povzročil indukcije delovanja CYP1A2 ali CYP3A4. Sočasno uporabo asenapina z znanimi zaviralci, induktorji ali substrati teh presnovnih poti so proučili v več študijah interakcij med zdravili (glejte poglavje 4.5).

### Izločanje

Asenapin je spojina z velikim očistkom, saj znaša njegov očistek po intravenski uporabi 52 l/h. V študiji masne bilance so večino radioaktivnega odmerka našli v urinu (približno 50 %) in v blatu (približno 40 %), le majhna količina se ga je izločila v obliki nespremenjene spojine z blatom (5-16 %). Po začetni hitrejši fazi porazdelitve znaša končna razpolovna doba asenapina približno 24 ur.

### Linearnost/nelinearnost

Povečanje odmerka zdravila s 5 mg na 10 mg dvakrat na dan (t.j. dvakratno povečanje) vodi do manj kot linearnega povečanja (1,7-kratnega) tako stopnje izpostavljenosti kot največje koncentracije zdravila. Manj kot sorazmerno povečevanje vrednosti C<sub>max</sub> in AUC z odmerkom lahko pripišemo omejitvam v absorpcijski kapaciteti ustne sluznice pri podjezični uporabi.

Pri jemanju zdravila dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 3 dneh. Na splošno je farmakokinetika zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja podobna njegovi farmakokinetiki po jemanju enkratnega odmerka.

### Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### *Okvara jeter*

Farmakokinetika asenapina je bila podobna pri preiskovancih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughu), tistih z zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) in tistih z normalnim delovanjem jeter, pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) pa so opazili 7-kratno povečanje izpostavljenosti asenapinu (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara ledvic*

Farmakokinetika asenapina po dajanju enkratnega 5 mg odmerka asenapina pri preiskovancih z različnimi stopnjami okvare ledvic je bila podobna kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic.

Ni izkušenj z uporabo asenapina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, ki imajo očistek kreatinina manjši od 15 ml/min.

#### *Starostniki*

Pri starejših bolnikih (starih med 65 in 85 let) je izpostavljenost asenapinu približno za 30 % večja kot pri drugih mlajših odraslih bolnikih.

#### *Pediatrična populacija (otroci in mladostniki)*

V farmakokinetični študiji, kjer so uporabili podjezične tablete brez okusa v odmerku 5 mg dvakrat na dan, je bila farmakokinetika asenapina pri bolnikih mladostnikih (starih od vključno 12 let do vključno 17 let) podobna kot pri odraslih. Pri mladostnikih odmerki 10 mg dvakrat na dan ni povzročil povečane izpostavljenosti v primerjavi z odmerkom 5 mg dvakrat na dan.

V drugi farmakokinetični študiji, kjer so uporabili podjezične tablete z okusom, je bila pri odmerku 10 mg dvakrat na dan pri pediatrični populaciji (od 10 do vključno 17 let) izpostavljenost asenapinu v primerjavi z odmerkom 5 mg dvakrat na dan povečana približno sorazmerno z odmerkom.

#### *Spol*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da ni razlik v farmakokinetiki asenapina med spoloma.

#### *Rasa*

V analizi populacijske farmakokinetike niso ugotovili nobenih klinično pomembnih učinkov rase na farmakokinetiko asenapina.

#### *Kajenje*

Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da kajenje, ki inducira izoenzim CYP1A2, ne vpliva na očistek asenapina. Tudi v za to posebej izvedeni študiji kajenje med jemanjem enkratnega podjezičnega 5 mg odmerka ni imelo nobenega vpliva na farmakokinetiko asenapina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih so pokazale predvsem farmakološke učinke za omejitve odmerka, na primer sedacijo. Poleg tega so opazili tudi s prolaktinom posredovane učinke na prsne žleze in motnje gonitvenega ciklusa. Pri psih so veliki peroralni odmerki povzročili hepatotoksičnost, ki pa je niso opazili po kronični intravenski uporabi. Asenapin ima določeno afiniteto za tkiva, ki vsebujejo melanin, vendar pri testiranju *in vitro* ni pokazal nikakršne fototoksičnosti. Poleg tega tudi histopatološki pregled oči psov, kronično zdravljenih z asenapinom, ni pokazal nobenih znakov toksičnosti za oči, kar dokazuje, da ni tveganja za fototoksičnost zdravila. Asenapin ni bil genotoksičen v skupini več različnih testov. V študijah subkutane kancerogenosti pri podganah in miših niso opazili nobenega povečanja incidence tumorjev. V predkliničnih študijah so učinke oziroma vplive opazili le pri izpostavljenostih, za katere so menili, da so zadosti večje od največje izpostavljenosti zdravilu pri človeku, da jih lahko štejemo za malo pomembne pri klinični uporabi zdravila.

Asenapin ni zmanjšal plodnosti pri podganah ter ni bil teratogen pri podganah in kuncih, v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih pa so ugotovili embriotoksičnost. Asenapin je povzročil tudi blago toksičnost pri samicah in rahel zastoj v razvoju skeleta pri plodu. Po njegovi peroralni uporabi pri brejih samicah kuncev v obdobju organogeneze je imel asenapin neugoden vpliv na telesno maso pri višjem odmerku, to je 15 mg/kg dvakrat na dan. Pri tem odmerku je bila telesna masa plodov manjša. Pri intravenskem dajanju asenapina brejim samicam kuncev niso opazili nobenih znakov embriotoksičnosti. Pri podganah so opazili toksičnost za zarodek in plod (povečana izguba zarodka po implantaciji, zmanjšana masa ploda in zapoznela osifikacija) po peroralni in intravenski uporabi zdravila v obdobju organogeneze in ves čas gestacije. Pri mladičih podganjih samic, ki so prejemale zdravilo v času gestacije in laktacije, so opazili povečano umrljivost novorojenih mladičev. Iz rezultatov študije navkrižne vzgoje mladičev so sklepali, da asenapin

povzroča smrt mladičev v času kmalu po kotitvi ali pozneje zaradi okvare pri mladičih in ne zaradi spremenjenega vedenja samic med laktacijo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

želatina  
manitol (E421)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz dveh aluminijastih folij v škatlah po 20, 60 ali 100 podjezičnih tablet.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. september 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 05. maj 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (5 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Sycrest 5 mg podjezične tablete  
asenapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena podjezična tableta vsebuje 5 mg asenapina (v obliki maleata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 podjezičnih tablet  
60 podjezičnih tablet  
100 podjezičnih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
podjezična uporaba  
Pretisni omot, ki se odlušči. Tablet ne smete drobiti, žvečiti ali pogoltniti.  
Tableto držite pod jezikom, dokler se ne raztopi.  
Še 10 minut po tem, ko ste vzeli tableto, ne smete jesti ali piti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/640/001 20 podjezičnih tablet  
EU/1/10/640/002 60 podjezičnih tablet  
EU/1/10/640/003 100 podjezičnih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sycrest 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU  
PRETISNI OMOT (5 mg)**

**1. IME ZDRAVILA**

Sycrest 5 mg podjezične tablete  
asenapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

N.V. Organon

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA (10 mg)****1. IME ZDRAVILA**

Sycrest 10 mg podjezične tablete  
asenapin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena podjezična tableta vsebuje 10 mg asenapina (v obliki maleata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 podjezičnih tablet  
60 podjezičnih tablet  
100 podjezičnih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
podjezična uporaba  
Pretisni omot, ki se odlušči. Tablet ne smete drobiti, žvečiti ali pogoltniti.  
Tableto držite pod jezikom, dokler se ne raztopi.  
Še 10 minut po tem, ko ste vzeli tableto, ne smete jesti ali piti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/10/640/004 20 podjezičnih tablet  
EU/1/10/640/005 60 podjezičnih tablet  
EU/1/10/640/006 100 podjezičnih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Številka serije

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sycrest 10 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT (10 mg)**

**1. IME ZDRAVILA**

Sycrest 10 mg podjezične tablete  
asenapin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

N.V. Organon

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Sycrest 5 mg podjezične tablete Sycrest 10 mg podjezične tablete asenapin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Sycrest in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sycrest
3. Kako jemati zdravilo Sycrest
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sycrest
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Sycrest in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Sycrest vsebuje učinkovino asenapin. To zdravilo sodi v skupino zdravil, ki jim pravimo antipsihotiki. Zdravilo Sycrest uporabljamo pri odraslih za zdravljenje zmernih do hudih maničnih epizod, povezanih z bipolarno motnjo I. Antipsihotiki vplivajo na kemične snovi, ki omogočajo medsebojno komunikacijo med živčnimi celicami (to so živčni prenašalci ali nevrotransmiterji). Bolezni, ki prizadenejo možgane in med katere sodi tudi bipolarna motnja I, lahko nastanejo zaradi neravnovesja določenih kemičnih snovi v možganih, kot sta dopamin in serotonin, in to lahko vodi do pojava nekaterih simptomov, ki jih imate morda tudi vi. Ni točno znano, kako deluje to zdravilo, vendar menijo, da nekako popravi ravnovesje teh kemičnih snovi.

Manične epizode, ki se pojavljajo pri bipolarni motnji I, pomenijo bolezen s simptomi, kot so občutek vznemerenosti oz. vznemirjenosti, čezmerna količina energije, dosti manjša potreba po spanju kot običajno, zelo hiter govor s prehitvejočimi mislimi in idejami in včasih huda razdražljivost.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sycrest**

##### **Ne jemljite zdravila Sycrest**

Če ste alergični na asenapin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Sycrest se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Uporabe zdravila Sycrest niso proučili pri starostnikih z demenco, vendar lahko pri tej skupini bolnikov, ki se zdravijo z drugimi podobnimi zdravili, obstaja povečano tveganje za možgansko kap ali smrt. Zdravilo Sycrest ni bilo odobreno za zdravljenje starostnikov z demenco in ga za uporabo pri tej posebni skupini bolnikov ne priporočamo.

Zdravilo Sycrest lahko povzroči padec krvnega tlaka. Na začetku zdravljenja lahko nekateri bolniki omedlijo, še posebej ob vstajanju iz ležečega ali sedečega položaja. Omedlevica pa običajno mine sama - če ne mine, se posvetujte z zdravnikom. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka.

Asenapin lahko povzroči zaspanost, nenadne padce krvnega tlaka, ko vstanete, omotico in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja, kar lahko povzroči padce in posledično zlome ali druge poškodbe. Pred predpisovanjem asenapina je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za padec, oceniti njihovo stanje.

**Nemudoma obvestite zdravnika, če se vam pojavijo naslednji simptomi:**

- nehotni ritmični gibi jezika, ust in obraza; v tem primeru je lahko potrebna prekinitve jemanja zdravila Sycrest,
- zvišana telesna temperatura, huda mišična okorelost, potenje ali zmanjšana stopnja zavesti (motnja, ki ji pravimo “nevroleptični maligni sindrom”); v tem primeru je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč.

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sycrest:

- če so vam kdaj postavili diagnozo motnje s simptomi, kot so visoka telesna temperatura in mišična okorelost (ki ji pravimo tudi nevroleptični maligni sindrom),
- če ste imeli kadar koli nenadzorovano trzanje jezika ali obraza (tardivno diskinezijo), se morate zavedati, da lahko tovrstna zdravila povzročajo oboje,
- če imate srčno bolezen ali jemljete zdravila za srce, zaradi katerih ste nagnjeni k nizkemu krvnemu tlaku,
- če imate sladkorno bolezen ali ste nagnjeni k sladkorni bolezni,
- če imate Parkinsonovo bolezen ali demenco,
- če imate epilepsijo (epileptične napade),
- če imate kakršne koli težave s požiranjem (disfagijo),
- če imate hude težave z jetri, saj v tem primeru ne smete jemati zdravila Sycrest,
- če imate težave z obvladovanjem temperature jedra telesa,
- če imate samomorilne misli,
- če imate nenormalno zvišano koncentracijo prolaktina v krvi (hiperprolaktinemijo).

Zdravniku morate povedati, če izpolnjujete katerega od zgornjih pogojev, ker vam bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila ali vas nekaj časa bolj pozorno spremljati. Z zdravnikom se takoj posvetujte tudi, če se vam katera od teh bolezni ali motenj pojavi ali poslabša med uporabo zdravila Sycrest.

**Otroci in mladostniki**

Uporabe zdravila Sycrest ne priporočamo pri bolnikih, mlajših od 18 let.

**Druga zdravila in zdravilo Sycrest**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko zmanjšajo ali zvečajo delovanje zdravila Sycrest.

Če sočasno jemljete tudi druga zdravila, morate zdravilo Sycrest vzeti kot zadnje.

Če jemljete antidepresive (še posebno fluvoksamin, paroksetin ali fluoksetin), morate to povedati zdravniku, ker bo lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravila Sycrest ali odmerka antidepresiva.

Če jemljete zdravila za Parkinsonovo bolezen (na primer levodopo), morate to povedati zdravniku, ker bodo lahko le-ta zaradi sočasnega jemanja tega zdravila postala manj učinkovita.

Ker zdravilo Sycrest deluje predvsem v možganih, lahko pride pri jemanju drugega zdravila (ali uživanju alkohola), ki tudi deluje v možganih, do motenj delovanja zdravila Sycrest zaradi seštevanja učinkov na delovanje možganov.

Ker lahko zdravilo Sycrest zniža krvni tlak, je potrebna previdnost pri jemanju zdravila Sycrest z drugimi zdravili, ki tudi znižujejo krvni tlak.

### **Zdravilo Sycrest skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Še 10 minut po zaužitju tega zdravila ne smete jesti ali piti.

Med jemanjem tega zdravila se izogibajte pitju alkohola.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravila Sycrest ne smete jemati med nosečnostjo, razen če vam to svetuje vaš zdravnik. Če med jemanjem tega zdravila zanosite oziroma začnete načrtovati nosečnost, se čimprej posvetujte z zdravnikom, ali smete nadaljevati z jemanjem zdravila Sycrest.

Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjih treh mesecih nosečnosti uporabljale zdravilo Sycrest, se lahko pojavijo naslednji simptomi: tresenje, okornost in/ali šibkost mišic, zaspanost, nemir, težave z dihanjem in motnje hranjenja. Če pri otroku opazite katerega koli od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Med jemanjem zdravila Sycrest ne smete dojiti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sycrest lahko povzroči zaspanost ali sedacijo, zato se pred upravljanjem vozil ali strojev prepričajte, da vaši koncentracija in pozornost nista prizadeti.

## **3. Kako jemati zdravilo Sycrest**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

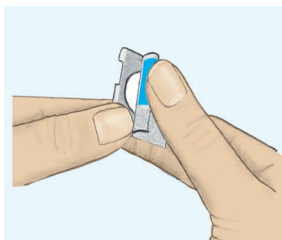
Priporočeni odmerek je ena 5 mg ali 10 mg podjezična tableta dvakrat na dan. En odmerek vzemite zjutraj in enega zvečer.

### **Navodila za uporabo**

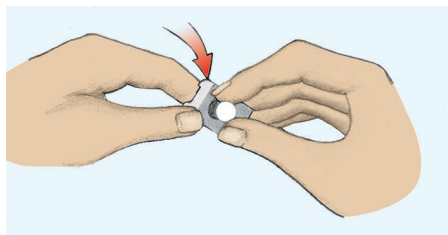
Zdravilo Sycrest je namenjeno podjezični uporabi.

Zdravila Sycrest ne priporočamo osebam, ki tablet ne morejo jemati tako, kot je opisano spodaj. Če tega zdravila ne morete jemati tako, kot je opisano v nadaljevanju, zdravljenje pri vas morda ne bo učinkovito.

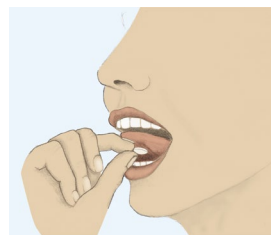
- Podjezične tablete ne smete vzeti iz pretisnega omota, dokler niste pripravljeni, da jo zaužijete.
- Tableto vedno primite s suhimi rokami.
- Tablete ne smete potisniti skozi folijo pretisnega omota. Omota tudi ne smete rezati ali trgati.
- Odluščite obarvani del (slika 1).
- Tableto previdno vzemite ven (slika 2). Tablete ne smete zdrobiti.
- Da bi zagotovili optimalno absorpcijo zdravila, položite tableto pod jezik in počakajte, da se popolnoma raztopi (slika 3). Tableta se bo v nekaj sekundah raztopila v slini.
- Tablete ne smete pogoltniti ali je žvečiti.
- Še 10 minut po zaužitju tablete ne smete jesti ali piti.



slika 1



slika 2



slika 3

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sycrest, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč zdravila Sycrest, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Škatlo zdravila vzemite s seboj. V primeru prevelikega odmerjanja boste lahko postali zaspani ali utrujeni oziroma boste imeli nenormalne telesne gibe, težave pri stoju ali hoji, omotico zaradi nizkega krvnega tlaka in občutek vznemirjenosti ali zmedenosti.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sycrest**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če pozabite vzeti en odmerek zdravila, vzemite naslednjega ob običajnem času, če pa pozabite dva ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sycrest**

Če prenehate jemati zdravilo Sycrest, boste s tem izgubili tudi njegove zdravilne učinke. Z jemanjem zdravila torej ne smete prenehati, če vam to ne svetuje zdravnik, saj se vam simptomi lahko povrnejo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi tega zdravila so poročali o resnih neželenih učinkih. Takoj poiščite zdravniško pomoč, če imate katerega od naslednjih simptomov:

- alergijske reakcije (Te ponavadi vključujejo kombinacijo učinkov, kot so težave pri dihanju ali požiranju, oteklost obraza, ustnic, jezika ali žrela, kožni izpuščaji, srbenje in povišan srčni utrip.)
- nenadno zvišanje telesne temperature z znojenjem, hitrim bitjem srca, hudo mišično okorelostjo, zmedenostjo in nihanjem krvnega tlaka, kar lahko vodi do kome
- konvulzije, napadi krčev ali epileptični napadi
- omedlevica
- padci, ki se lahko pojavijo kot posledica enega ali več neželenih učinkov, kot so zaspanost, nenadni padci krvnega tlaka, ko vstanete, omotica in spremembe v sposobnosti gibanja in ravnotežja

Takoj povejte zdravniku, če imate:

- znake zvišane koncentracije krvnega sladkorja, kot so povečana žeja, lakota ali pogostejše uriniranje, šibkost ali pojav poslabšanja sladkorne bolezni
- zvijanje jezika ali drugi nekontrolirani gibi jezika, ust, obraza ali čeljusti, ki se lahko razširijo na roke in noge

Drugi neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi tega zdravila, so:

### **Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- tesnoba
- zaspanost

### **Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- pridobivanje telesne mase

- povečan apetit
- počasno ali stalno krčenje mišic
- nemir
- nehotni mišični krči
- upočasnjeni gibi, tresenje (tremor)
- sedacija
- omotica
- siljenje na bruhanje
- sprememba okusa
- občutek odrevenelosti jezika ali ust
- povečano izločanje sline
- napetost mišic
- utrujenost
- povečanje vrednosti jetrnih beljakovin

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- nenormalni mišični gibi; gre za skupino simptomov, ki jim pravimo ekstrapiramidni simptomi (EPS) in v katero lahko sodi eden ali več od naslednjih simptomov: nenormalni gibi mišic, jezika ali čeljusti, upočasnjeno ali stalno krčenje mišic, mišični krči, tresenje (tremor), nenormalni očesni gibi, nehotni mišični krči, upočasnjeno gibanje ali nemir
- neprijetni občutki v nogah (pravimo jim tudi sindrom nemirnih nog)
- motnje govora
- nenormalno počasno ali hitro bitje srca
- srednjekračni srčni blok
- nenormalen elektrokardiogram (podaljšanje intervala QT v EKG-ju)
- nizek krvni tlak ob vstajanju
- nizek krvni tlak
- mravljinca po jeziku in ustih
- otekel in boleč jezik
- težave s požiranjem
- razjede, vnetje, rdečina, oteklina in mehurji znotraj ust
- spolne motnje
- neredne menstruacije

**Redki neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- spremembe v številu belih krvnih celic
- težave pri izostritvi vida
- krvni strdki v žilah do pljuč, ki povzročajo bolečine v prsih in težave z dihanjem
- mišična bolezen, ki se kaže v obliki nepojasnjenih bolečin
- povečanje dojk pri moškem
- uhajanje mleka ali tekočine iz dojk

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Sycrest**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Sycrest

- Učinkovina je asenapin.
- Ena 5-miligramska podjezična tableta zdravila Sycrest vsebuje 5 mg asenapina.
- Ena 10-miligramska podjezična tableta zdravila Sycrest vsebuje 10 mg asenapina.
- Natančna količina je navedena na pakiranju tablet Sycrest.
- Pomožni snovi sta želatina in manitol (E421).

### Izgled zdravila Sycrest in vsebina pakiranja

5 mg podjezične tablete so okrogle, bele do sivo-bele tablete z oznako "5" na eni strani.

10 mg podjezične tablete so okrogle, bele do sivo-bele tablete z oznako "10" na eni strani.

Podjezične tablete so na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10 tablet. Pakiranja lahko vsebujejo 20, 60 ali 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuanian 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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**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

**Malta**

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

**Nederland**

N.V. Organon  
Tel: 00800 66550123 (+32 2 2418100)  
dpoc.benelux@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 21 8705500  
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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}.**

Podrobnas informācijas par zāli ir publicētas uz tīmekļa vietni Eiropas aģentūras par zāli:  
<http://www.ema.europa.eu>.