

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sycrest 5 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 5 mg asenapina (u obliku asenapinmaleata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Bijele do gotovo bijele okrugle sublingvalne tablete, s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sycrest je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Sycrest u monoterapiji je 5 mg dvaput na dan. Jedna doza se mora uzeti ujutro, a jedna navečer. Na temelju individualnog kliničkog odgovora i podnošljivosti, doza se može povećati na 10 mg dvaput na dan. Vidjeti dio 5.1. Za kombinirano liječenje preporučuje se početna doza od 5 mg dvaput na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, doza se može povećati na 10 mg dvaput na dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Sycrest se u starijih osoba mora primjenjivati uz oprez. Podaci o djelotvornosti u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva o primjeni asenapina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 15 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Ne može se isključiti mogućnost povišenja razine asenapina u plazmi u nekih bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B) te se preporučuje oprez. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) opažen je sedmerostruki porast ekspozicije asenapinu. Stoga se Sycrest ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje farmakokinetike i ispitivanje kratkoročne djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 10 do 17 godina) s maničnim ili miješanim epizodama povezanim s bipolarnim poremećajem tipa I. Dugoročna sigurnost primjene u ovoj populaciji ispitana

je u 50-tjednom otvorenom, nekontroliranom nastavku ispitivanja. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Tableta se ne smije izvaditi iz blistera dok je bolesnik nije spreman uzeti. Pri rukovanju tabletom ruke moraju biti suhe. Tableta se ne smije protiskivati kroz blister. Blister se ne smije rezati niti trgati. Obojenu naljepnicu se mora odlijepiti i pažljivo izvaditi tabletu. Tableta se ne smije drobiti.

Radi optimalne apsorpcije Sycrest sublingvalnu tabletu se mora staviti pod jezik i pustiti da se u potpunosti otopi. Tableta će se otopiti u slini za nekoliko sekundi. Sycrest sublingvalne tablete ne smiju se žvakati niti progutati. Mora se izbjegavati jelo i piće 10 minuta nakon primjene lijeka.

Kad se Sycrest koristi u kombinaciji s drugim lijekovima, mora se uzeti zadnji.

Liječenje lijekom Sycrest ne preporučuje se za bolesnike koji se ne mogu pridržavati ovog načina primjene jer je bioraspoloživost asenapina mala kad se proguta (< 2% kod tablete za peroralnu primjenu).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom koji se liječe antipsihoticima imaju povećan rizik od smrti.

Sycrest nije odobren za liječenje starijih bolesnika s psihozom povezanom s demencijom i ne preporučuje se za primjenu u toj određenoj skupini bolesnika.

Neuroleptički maligni sindrom

Kod primjene antipsihotika, uključujući asenapin, prijavljen je neuroleptički maligni sindrom (NMS) obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu biti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS, primjena lijeka Sycrest mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja asenapinom povremeno prijavljeni napadaji. Stoga se Sycrest mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili bolesti povezane s napadajima.

Samoubojstvo

Mogućnost pokušaja samoubojstva nije rijetkost u osoba s psihičkim bolestima i bipolarnim poremećajem; stoga je tijekom liječenja potreban strogi nadzor visokorizičnih bolesnika.

Ortostatska hipotenzija

Asenapin može izazvati ortostatsku hipotenziju i sinkopu, osobito u ranoj fazi liječenja, što je vjerojatno odraz njegovih svojstava kao antagonista α 1-adrenergičkih receptora. Rizik od nastupa ortostatske hipotenzije osobito je izražen u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja lijekom Sycrest povremeno prijavljeni slučajevi sinkope. Sycrest se mora primjenjivati uz oprez u starijih te u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr.

zatajenjem srca, infarktom ili ishemijom miokarda, smetnjama provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Tardivna diskinezija

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s izazivanjem tardivne diskinezije koju obilježavaju ritmični nevoljni pokreti pretežno jezika i/ili lica. U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja asenapinom povremeno prijavljeni slučajevi tardivne diskinezije. Nastup ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja čimbenik rizika za tardivnu diskineziju. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije u bolesnika koji uzima Sycrest, mora se razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Hiperprolaktinemija

U nekih bolesnika koji su uzimali Sycrest opažen je porast razine prolaktina. U kliničkim ispitivanjima prijavljen je mali broj nuspojava povezanih s patološkim razinama prolaktina.

QT-interval

Čini se da primjena asenapina nije povezana s klinički značajnim produljenjem QT-interval. Potreban je oprez kad se Sycrest propisuje bolesnicima koji imaju bolest srca i krvnih žila ili produljenje QT-interval u obiteljskoj anamnezi, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT-interval.

Hiperglikemija i šećerna bolest

Tijekom liječenja asenapinom povremeno su prijavljeni hiperglikemija ili pogoršanje postojeće šećerne bolesti. Procjenu povezanosti primjene atipičnih antipsihotika s poremećajima glukoze otežava mogući povećan osnovni rizik za razvoj šećerne bolesti u bolesnika sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem kao i povećana incidencija šećerne bolesti u općoj populaciji. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor dijabetičara i bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa.

Disfagija

Kod liječenja antipsihoticima javljaju se dismotilitet jednjaka i aspiracija. U bolesnika liječenih lijekom Sycrest povremeno su prijavljeni slučajevi disfagije.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje svojstvo ometanja sposobnosti organizma da snizi bazalnu tjelesnu temperaturu. Na temelju kliničkih ispitivanja zaključeno je da asenapin nije povezan s klinički značajnim poremećajem regulacije tjelesne temperature. Preporučuje se odgovarajući nadzor kad se Sycrest propisuje bolesnicima koji će biti izloženi stanjima koja pridonose povišenju bazalne tjelesne temperature, npr. intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili dehidraciji.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) ekspozicija asenapinu može biti povišena i do sedam puta. Stoga se takvim bolesnicima Sycrest ne preporučuje.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici moraju procijeniti rizike i koristi pri propisivanju lijeka Sycrest bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima jer obje skupine mogu imati povećan rizik za neuroleptički maligni sindrom kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Navedena povećana osjetljivost može se, uz ekstrapiramidalne simptome, očitovati konfuzijom, stanjem smanjene svijesti i nestabilnošću pri stajanju praćenom čestim padovima.

Padovi

Asenapin može uzrokovati nuspojave kao što su somnolencija, ortostatska hipotenzija, omaglica i ekstrapiramidalni simptomi, što može dovesti do padova te posljedično prijeloma ili drugih ozljeda. Potrebno je procijeniti bolesnike koji su pod rizikom od pada prije propisivanja asenapina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S obzirom na to da asenapin primarno djeluje na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), potreban je oprez kad se ovaj lijek uzima u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem. Bolesnicima se mora savjetovati da izbjegavaju alkohol dok uzimaju Sycrest.

Potencijal drugih lijekova da djeluju na Sycrest

Asenapin se primarno metabolizira neposrednom glukuronidacijom pomoću UGT1A4 te oksidativnim metabolizmom posredovanim izoenzimima citokroma P450 (pretežno CYP1A2). Ispitivani su mogući učinci više inhibitora i jednog induktora nekih spomenutih enzimskih putova na farmakokinetiku asenapina, i to fluvoksamina (inhibitor CYP1A2), paroksetina (inhibitor CYP2D6), imipramina (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktor CYP3A4/1A2) i valproata (inhibitor UGT). Osim fluvoksamina, niti jedan od lijekova koji ulazi u interakcije nije izazvao klinički značajne promjene u farmakokinetici asenapina.

Pri istodobnoj primjeni s jednom dozom asenapina od 5 mg, fluvoksamin u dozi od 25 mg dvaput na dan povećao je AUC asenapina za 29%. Očekuje se da bi puna terapijska doza fluvoksamina izazvala veći porast koncentracije asenapina u plazmi. Stoga se istodobnoj primjeni asenapina i fluvoksamina mora pristupiti s oprezom.

Potencijal lijeka Sycrest da djeluje na druge lijekove

S obzirom da zbog antagonističnog djelovanja na α 1-adrenergičke receptore ima potencijal izazvati ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), Sycrest može pojačati učinke nekih antihipertenziva.

Asenapin može antagonizirati učinak levodope i agonista dopamina. Ako je takva kombinacija neophodna, mora se propisati najnižu djelotvornu dozu svakog pojedinog lijeka.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je asenapin slab inhibitor CYP2D6. U kliničkim ispitivanjima interakcije lijekova u kojima su se ispitivali učinci inhibicije CYP2D6 asenapinom zabilježeni su sljedeći rezultati:

- Nakon istodobne primjene deksklorofana i asenapina zdravim ispitanicima mjereno je omjer deksklorofana i deksklorofana (DX/DM) kao biljeg aktivnosti CYP2D6. Liječenje asenapinom u dozi od 5 mg dvaput na dan dovelo je do djelomičnog smanjenja omjera DX/DM na 0,43, što ukazuje na inhibiciju CYP2D6. U istom je ispitivanju liječenje paroksetinom u dozi od 20 mg na dan smanjilo omjer DX/DM na 0,032.
- U drugom ispitivanju istodobna primjena jedne doze imipramina od 75 mg i jedne doze asenapina od 5 mg nije utjecala na koncentraciju metabolita dezipramina (supstrata CYP2D6) u plazmi.
- Istodobna primjena jedne doze od 20 mg paroksetina (supstrata i inhibitora CYP2D6) tijekom liječenja asenapinom u dozi od 5 mg dvaput na dan u 15 zdravih muških ispitanika rezultirala je gotovo dvostrukim porastom izloženosti paroksetinu.

Čini se da je asenapin *in vivo* slab inhibitor CYP2D6, ali može pojačati inhibitorni učinak paroksetina na vlastiti metabolizam.

Stoga se Sycrest mora primjenjivati uz oprez istodobno s lijekovima koji su ujedno supstrati i inhibitori CYP2D6.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Sycrest u trudnica. Asenapin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama. Međutim, u ispitivanjima na životinjama ustanovljeni su toksični učinci za majku i plod (vidjeti dio 5.3).

Postoji rizik da u novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući Sycrest) u trećem tromjesečju trudnoće nakon rođenja nastupe nuspojave, uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja različite težine i trajanja. U novorođenčadi su prijavljeni agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Sycrest se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje asenapinom i samo ako moguća korist od liječenja nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Asenapin se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuju li se asenapin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Tijekom liječenja lijekom Sycrest mora se prekinuti s dojenjem.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opažen poremećaj plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Asenapin može uzrokovati somnolenciju i sedaciju. Stoga se mora upozoriti bolesnike da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima dok nisu sigurni da liječenje lijekom Sycrest na njih ne utječe nepovoljno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom asenapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija i anksioznost. Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Ostale ozbiljne nuspojave detaljnije su opisane u dijelu 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Incidencije nuspojava povezanih s liječenjem asenapinom prikazane su u tablici. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			alergijske reakcije		
Poremećaji metabolizma i prehrane		porast tjelesne težine, pojačan tek	hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost				

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija	distonija, akatizija, diskinezija, parkinsonizam, sedacija, omaglica, disgeuzija	sinkopa, napadaji, ekstrapiramidalni poremećaj, dizartrija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom	
Poremećaji oka				poremećaj akomodacije	
Srčani poremećaji			sinusna bradikardija, blok provodnog sustava srca, produljenje QT-intervala na EKG-u, sinusna tahikardija		
Krvožilni poremećaji			ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				plućna embolija	
Poremećaji probavnog sustava		oralna hipoestezija, mučnina, hipersekrecija sline	oticanje jezika, disfagija, glosodiniya, oralna parestezija, lezije sluznice usta (ulceracije, mjehurići i upala)		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina alanin aminotransferaze			
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije					padovi*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		ukočenost mišića		rabdomioliza	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6)

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			poremećaj spolne funkcije, amenoreja	ginekomastija, galaktoreja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			

* vidjeti dio "Padovi" niže

Opis odabranih nuspojava

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

U kliničkim je ispitivanjima incidencija ekstrapiramidalnih simptoma u bolesnika liječenih asenapihom bila veća nego u skupini koja je primala placebo (15,4% naspram 11,0%).

Rezultati kratkoročnih (šestotjednih) ispitivanja u bolesnika sa shizofrenijom ukazuju da u bolesnika liječenih asenapihom postoji povezanost između doze i odgovora kod akatizije, dok je kod parkinsonizma uočen trend povećanja pri većim dozama.

Na temelju ispitivanja farmakokinetike malog opsega, čini se da su pedijatrijski bolesnici osjetljiviji na distoniju pri početnom doziranju asenapina kada se nije slijedio režim postupnog povećanja doze (vidjeti dio 5.2). Incidencija distonije u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika prilikom primjene postupnog povećanja doze bila je slična onoj primjećenoj u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Porast tjelesne težine

U kombiniranim kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa shizofrenijom i manijom u bipolarnom poremećaju, prosječna promjena tjelesne težine u bolesnika liječenih asenapihom iznosila je 0,8 kg. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ porasta od početne vrijednosti na kraju ispitivanja) u kratkoročnim ispitivanjima u bolesnika sa shizofrenijom bio je 5,3% za asenapin u usporedbi s 2,3% za placebo. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ porasta od početne vrijednosti na kraju ispitivanja) u kratkoročnim ispitivanjima s promjenjivom dozom u bolesnika s manijom u bipolarnom poremećaju bio je 6,5% za asenapin u odnosu na 0,6% za placebo.

U trojednom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti primjene s primjenom fiksne doze lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s bipolarnim poremećajem tipa I, prosječna promjena tjelesne težine od početne vrijednosti do kraja ispitivanja za placebo te asenapin od 2,5 mg, 5 mg odnosno 10 mg dvaput na dan iznosila je 0,48, 1,72, 1,62, odnosno 1,44 kg. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ -tni porast od početne vrijednosti 21. dana ispitivanja) bio je 14,1% za asenapin 2,5 mg dvaput na dan, 8,9% za asenapin 5 mg dvaput na dan i 9,2% za asenapin 10 mg dvaput na dan u odnosu na 1,1% za placebo. U dugoročnom nastavku ispitivanja (50 tjedana), u ukupno 34,8% ispitanika došlo je do porasta tjelesne težine koji je bio klinički značajan (tj. $\geq 7\%$ -tni porast tjelesne težine na kraju ispitivanja). Sveukupna srednja vrijednost (SD) porasta tjelesne težine na kraju ispitivanja bila je 3,5 (5,76) kg.

Ortostatska hipotenzija

Incidencija ortostatske hipotenzije u starijih je bolesnika iznosila 4,1%, u usporedbi s 0,3% u populaciji iz kombiniranog ispitivanja faze II/III.

Padovi

Padovi mogu nastupiti kao posljedica jednog ili više štetnih događaja kao što su: somnolencija, ortostatska hipotenzija, omaglica, ekstrapiramidalni simptomi.

Jetreni enzimi

Često su zabilježena prolazna asimptomatska povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza, alanin transferaze (ALT) i asparat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja.

Ostali nalazi

U bolesnika liječenih asenapinom prijavljeni su cerebrovaskularni događaji, ali nema dokaza o većoj incidenciji od očekivane u odraslih osoba u dobi od 18 do 65 godina.

Asenapin ima anestetička svojstva. Neposredno nakon primjene mogu nastupiti oralna hipoestezija i oralna parestezija, koje se obično povlače unutar sat vremena.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih asenapinom, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, angioedem, oticanje jezika i grla (faringealni edem).

Pedijatrijska populacija

Asenapin nije indiciran za liječenje bolesnika dječje i adolescentske dobi mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Klinički značajne nuspojave utvrđene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom bile su slične onima opaženima u ispitivanjima u odraslih bolesnika s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$ i najmanje dvostruko u odnosu na placebo) prijavljene u pedijatrijskih bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I bile su somnolencija, sedacija, omaglica, disgeuzija, oralna hipoestezija, oralna parestezija, mučnina, pojačan tek, umor i porast tjelesne težine (vidjeti *Porast tjelesne težine* gore).

Najčešće nuspojave (udio bolesnika od $\geq 5\%$ i najmanje dvostruko u odnosu na placebo) prijavljene u pedijatrijskih bolesnika sa shizofrenijom bile su somnolencija, sedacija, akatizija, omaglica i oralna hipoestezija. Zabilježena je statistički značajno veća incidencija bolesnika s povećanjem tjelesne težine za $\geq 7\%$ (od početne vrijednosti do kraja ispitivanja) kod primjene lijeka Sycrest u dozi od 2,5 mg dvaput na dan (9,5%) i lijeka Sycrest u dozi od 5 mg dvaput na dan (13,1%) u odnosu na placebo (3,1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U programu ispitivanja asenapina prijavljen je mali broj slučajeva predoziranja. Prijavljene procijenjene doze kretale su se između 15 i 400 mg. U većini slučajeva nije bilo jasno je li asenapin uzet sublingvalno. Nuspojave povezane s liječenjem obuhvaćale su agitaciju i konfuziju, akatiziju, orofacijalnu distoniju, sedaciju i asimptomatske promjene na EKG-u (bradikardiju, supraventrikularne komplekse, kašnjenje intraventrikularnog provođenja).

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja lijekom Sycrest. Ne postoji specifični antidot za Sycrest. Mora se uzeti u obzir da je bolesnik možda uzeo više različitih lijekova. Neophodan je nadzor kardiovaskularnog sustava kako bi se uočile moguće aritmije, a liječenje predoziranja mora se usredotočiti na potpurnu terapiju, održavanje odgovarajuće oksigenacije i ventilacije dišnih putova te liječenje simptoma. Hipotenziju i cirkulacijski kolaps se mora liječiti odgovarajućim mjerama kao što je primjena intravenskih tekućina i/ili simpatomimetika (ne smiju se koristiti adrenalin i dopamin jer stimulacija beta receptora može pogoršati hipotenziju u uvjetima blokade alfa receptora lijekom

Sycrest). U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma se mora primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika se mora strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici, antipsihotici, ATK oznaka: N05AH05

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja asenapina nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, na temelju njegove receptorske farmakologije pretpostavlja se da se djelovanje asenapina odvija kombinacijom antagonističkog djelovanja na receptorima D2 i 5-HT_{2A}. Kliničkim učincima asenapina može pridonijeti i djelovanje na drugim receptorima, npr. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 i α ₂-adrenergičkim receptorima.

Farmakodinamički učinci

Asenapin pokazuje visok afinitet za 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ i 5-HT₇ receptore serotonina, D2, D3, D4 i D1 receptore dopamina, α ₁ i α ₂-adrenergičke receptore i H₁ receptore histamina, te umjeren afinitet za H₂ receptore. U testovima *in vitro* asenapin djeluje kao antagonist navedenih receptora. Asenapin nema značajan afinitet za muskarinske kolinergičke receptore.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost u bipolarnom poremećaju tipa I

Djelotvornost asenapina u liječenju maničnih ili miješanih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I (prema DSM-IV) s psihotičnim značajkama ili bez njih ocijenjena je u dva trotjedna randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s promjenjivom dozom u monoterapiji, koja su bila slično osmišljena te kontrolirana placebom (488 bolesnika), odnosno aktivnim lijekom (olanzapinom) (489 bolesnika). Svi su bolesnici zadovoljili dijagnostičke kriterije iz 4. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihičke poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*, DSM-IV) za bipolarni poremećaj tipa I, sadašnju maničnu (DSM-IV 296.4x) ili miješanu epizodu (DSM-IV 296.6x), te su u trenutku probira i na početku ispitivanja imali rezultat ≥ 20 na ljestvici za ocjenu stupnja manije po Youngu (engl. *Young Mania Rating Scale*, Y-MRS). Bolesnici s brзом izmjenom ciklusa nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Asenapin se pokazao djelotvornijim od placeba u smanjivanju maničnih simptoma tijekom tri tjedna. Punktalne procjene [95% CI] promjene od početnog do završnog rezultata na ljestvici YMRS pomoću LOCF (zadnje zapažanje preneseno dalje) analize u dva su ispitivanja bile kako slijedi:

-11,5 [-13,0; -10,0] za asenapin naspram -7,8 [-10,0; -5,6] za placebo i

-10,8 [-12,3; -9,3] za asenapin naspram -5,5 [-7,5; -3,5] za placebo.

Statistički značajna razlika između asenapina i placeba uočena je već drugog dana.

Bolesnici iz dva temeljna trotjedna ispitivanja ispitivani su u dodatnom 9-tjednom produžetku ispitivanja. To je ispitivanje pokazalo da je održan učinak tijekom epizode nakon 12 tjedana randomiziranog liječenja.

U jednom trotjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju fiksne doze s usporednim skupinama u ispitnika s bipolarnim poremećajem tipa I koji su imali akutnu maničnu ili miješanu epizodu i koje je uključivalo 367 bolesnika od kojih je 126 bolesnika primalo placebo, 122 bolesnika je primalo asenapin u dozi od 5 mg dvaput na dan, a 119 bolesnika je primalo asenapin u dozi od 10 mg dvaput na dan, primarna hipoteza djelotvornosti je zadovoljena. Obje doze asenapina (5 mg dvaput na dan i 10 mg dvaput na dan) bile su superiorne u odnosu na placebo i pokazale su statistički značajno poboljšanje u promjeni ukupnog rezultata na ljestvici Y-MRS od početnog do onog u 21. danu u usporedbi s placebom. Na temelju LOCF analize koja je uključivala sve liječene bolesnike, razlika u srednjoj vrijednosti promjene dobivenoj metodom najmanjih kvadrata (engl. *least*

squares, LS) rezultata na ljestvici Y-MRS od početka ispitivanja do 21. dana između asenapina u dozi od 5 mg dvaput na dan i placebo iznosila je -3,1 boda (95% CI [-5,7; -0,5]; p-vrijednost=0,0183). Razlika u srednjoj vrijednosti promjene LS rezultata na ljestvici Y-MRS od početka ispitivanja do 21. dana između asenapina u dozi od 10 mg dvaput na dan i placebo iznosila je -3,0 boda (95% CI [-5,6; -0,4]; p-vrijednost = 0,0244). Statistički značajna razlika između asenapina i placebo primjećena je već 2. dana ispitivanja. U ovom kratkoročnom kontroliranom ispitivanju fiksne doze nije bilo dokaza o dodatnoj koristi doze od 10 mg dvaput na dan u usporedbi s dozom od 5 mg dvaput na dan.

U 12-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju na 326 bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, s psihotičnim značajkama ili bez njih, koji djelomično nisu odgovorili na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom dva tjedna pri terapijskim razinama lijeka u serumu, primjena asenapina kao dodatnog lijeka rezultirala je većom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom u 3. tjednu (punktalna procjena [95% CI] promjene od početnog do završnog rezultata na ljestvici YMRS pomoću LOCF analize bila je: -10,3 [-11,9; -8,8] za asenapin i -7,9 [-9,4; -6,4] za placebo) i u 12. tjednu (-12,7 [-14,5; -10,9] za asenapin i -9,3 [-11,8; -7,6] za placebo).

Pedijatrijska populacija

Asenapin nije indiciran za liječenje bolesnika dječje i adolescentske dobi mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Sycrest ocijenjene su u 403 pedijatrijska bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I koji su sudjelovali u jednom tro tjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju i od kojih je njih 302 primao Sycrest u fiksnoj dozi u rasponu od 2,5 mg do 10 mg dvaput na dan. Rezultati ispitivanja pokazali su statistički značajnu superiornost svih triju doza lijeka Sycrest u poboljšanju ukupnog rezultata na ljestvici za ocjenu stupnja manije po Youngu (YMRS), mjereno promjenom od početne vrijednosti do 21. dana, u usporedbi s placebom. Dugoročnu djelotvornost nije bilo moguće ustanoviti u 50-tjednom, nekontroliranom otvorenom nastavku ispitivanja. Klinički značajne nuspojave identificirane u pedijatrijskim ispitivanjima bile su općenito slične onima opaženima u ispitivanjima u odraslih bolesnika. Međutim, čini se kako su štetni učinci liječenja na porast tjelesne težine i profil lipida u plazmi značajniji od onih opaženih u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Djelotvornost lijeka Sycrest nije dokazana u osmotjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s primjenom fiksne doze lijeka, provedenom u 306 bolesnika adolescentske dobi (12 do 17 godina) sa shizofrenijom uz primjenu doza od 2,5 mg i 5 mg dvaput na dan.

Pedijatrijska ispitivanja lijeka Sycrest provedena su uz primjenu sublingvalnih tableta s okusom. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sycrest u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u bipolarnom poremećaju tipa I (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon sublingvalne primjene asenapin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi postižu se za 0,5 do 1,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost sublingvalno primijenjene doze asenapina od 5 mg iznosi 35%. Apsolutna bioraspoloživost asenapina kad se proguta je mala (< 2% kod tablete za peroralnu primjenu). Uzimanje vode nekoliko (2 odnosno 5) minuta nakon primjene asenapina dovelo je do smanjenja izloženosti asenapinu (za 19% odnosno 10%). Stoga se mora izbjegavati jelo i piće 10 minuta nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Asenapin se brzo raspodjeljuje i ima velik volumen distribucije (približno 20-25 l/kg), što ukazuje na opsežnu raspodjelu izvan krvnih žila. Asenapin se u velikoj mjeri (95%) veže na proteine plazme, uključujući albumin i α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Asenapin se opsežno metabolizira. Primarni putevi metabolizma asenapina su neposredna glukuronidacija (pomoću UGT1A4) te oksigenacija i demetilacija posredovana citokromom P450 (prvenstveno CYP1A2, uz doprinos 2D6 i 3A4). U jednom *in vivo* ispitivanju u ljudi s radioaktivno označenim asenapinom, prevladavajući derivat lijeka u plazmi bio je asenapin N⁺-glukuronid, a ostali spojevi bili su N-dezmetilasenapin, N-dezmetilasenapin N-karbamoil glukuronid te u manjim količinama nepromijenjeni asenapin. Djelovanje lijeka Sycrest je prije svega posljedica djelovanja osnovnog spoja.

Asenapin je slab inhibitor CYP2D6. U kulturi ljudskih hepatocita asenapin ne inducira djelovanje CYP1A2 niti CYP3A4. Istodobna primjena asenapina s poznatim inhibitorima, induktorima ili supstratima tih metaboličkih putova ispitana je u nizu ispitivanja interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Asenapin je spoj visokog klirensa, koji nakon intravenske primjene iznosi 52 l/h. U ispitivanju masene bilance većina radioaktivno označene doze ustanovljena je u mokraći (oko 50%) i fecesu (oko 40%), dok je samo mali dio (5-16%) izlučen u fecesu u nepromijenjenom obliku. Nakon početne brže faze raspodjele, terminalni poluvijek asenapina iznosi približno 24 h.

Linearnost/nelinearnost

Povišenje doze s 5 mg na 10 mg dvaput na dan (tj. udvostručenje) rezultira manje nego linearnim povećanjem (1,7 puta) kako stupnja izloženosti tako i najveće koncentracije. Porast C_{max} i AUC-a koji je manje nego proporcionalan dozi može se pripisati ograničenom kapacitetu apsorpcije iz sluznice usta nakon sublingvalne primjene.

Kod doziranja dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se za 3 dana. Farmakokinetika asenapina u stanju dinamičke ravnoteže općenito je slična farmakokinetici nakon uzimanja jedne doze.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika asenapina bila je slična u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) opažen je sedmerostruki porast ekspozicije asenapinu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika asenapina nakon jedne doze od 5 mg bila je slična u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega i ispitanika s normalnom funkcijom bubrega.

Nema iskustva s primjenom asenapina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega s klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min.

Starije osobe

U starijih je bolesnika (između 65 i 85 godina) izloženost asenapinu otprilike 30% veća nego u mlađih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija (djeca i adolescenti)

U ispitivanju farmakokinetike uz primjenu sublingvalnih tableta bez okusa, pri razini doze od 5 mg dvaput na dan, farmakokinetika asenapina u bolesnika adolescentske dobi (12 do uključivo 17 godina) slična je onoj opaženoj u odraslih. U adolescenata doza od 10 mg dvaput na dan nije rezultirala povećanom izloženosti u odnosu na dozu od 5 mg dvaput na dan.

U drugom ispitivanju farmakokinetike uz primjenu sublingvalnih tableta s okusom, primjena doze od 10 mg dvaput na dan u pedijatrijskoj populaciji (10 do uključivo 17 godina) rezultirala je povećanjem

izloženosti asenapinu u odnosu na dozu od 5 mg dvaput na dan, koje je bilo približno proporcionalno dozi.

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je da nema dokaza o spolno uvjetovanim razlikama u farmakokinetici asenapina.

Rasa

U analizi populacijske farmakokinetike nisu ustanovljeni klinički relevantni učinci rase na farmakokinetiku asenapina.

Pušački status

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je da pušenje, koje inducira enzim CYP1A2, ne utječe na klirens asenapina. U posebnoj je ispitivanju ustanovljeno da pušenje tijekom sublingvalne primjene jednokratne doze od 5 mg nije utjecalo na farmakokinetiku asenapina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa pokazala su uglavnom farmakološke učinke koji ograničavaju dozu, poput sedacije. Nadalje, opaženi su prolaktinom posredovani učinci na mliječne žlijezde i poremećaji spolnog ciklusa. U pasa je peroralna primjena visokih doza dovela do hepatotoksičnosti koja nije opažena nakon dugoročne intravenske primjene. Asenapin pokazuje afinitet prema tkivima koja sadrže melanin. Međutim, nije se pokazao fototoksičnim u ispitivanjima *in vitro*. Također, histopatološkim pregledom očiju pasa dugoročno liječenih asenapinom nisu otkriveni znakovi toksičnosti za oči, što ukazuje da nema rizika od fototoksičnosti. U skupini testova asenapin nije pokazao genotoksičnost. U ispitivanjima supkutane kancerogenosti u štakora i miševa nije opažen porast incidencije tumora. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri razinama izloženosti koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Asenapin nije smanjio plodnost u štakora niti je bio teratogen u štakora i kunića. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima ustanovljena je embriotoksičnost. Asenapin je bio blago toksičan za majku te je uzrokovao blagi zastoj u razvoju kostura ploda. Nakon peroralne primjene skotnim ženjkama kunića tijekom organogeneze, asenapin je imao štetne učinke na tjelesnu masu pri visokoj dozi od 15 mg/kg dvaput na dan. Pri toj se dozi smanjila tjelesna masa ploda. Kad je asenapin skotnim ženjkama kunića primijenjen intravenski, nisu opaženi znakovi embriotoksičnosti. U štakora je embriofetalna toksičnost (povećan gubitak ploda nakon implantacije, smanjena tjelesna masa ploda i zastoj u osifikaciji) opažena nakon peroralne ili intravenske primjene tijekom organogeneze i tijekom cijelog razdoblja gestacije. Opažen je povećan neonatalni mortalitet potomaka štakorica koje su dobivale lijek tijekom gestacije i laktacije. Iz rezultata ispitivanja u kojem su potomci unakrsno razdijeljeni majkama zaključeno je da je asenapinom uzrokovana smrtnost u perinatalnom i postnatalnom razdoblju posljedica poremećaja u mladunčadi, a ne promijenjenog ponašanja ženki u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina
manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20, 60 ili 100 sublingvalnih tableta u aluminij/aluminij blisteru s odvojivom folijom, u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2010.

Datum posljednje obnove odobrenja: 5. svibnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Sycrest 10 mg sublingvalne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna sublingvalna tableta sadrži 10 mg asenapina (u obliku asenapinmaleata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sublingvalna tableta

Bijele do gotovo bijele okrugle sublingvalne tablete, s utisnutom oznakom "10" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sycrest je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza lijeka Sycrest u monoterapiji je 5 mg dvaput na dan. Jedna doza se mora uzeti ujutro, a jedna navečer. Na temelju individualnog kliničkog odgovora i podnošljivosti, doza se može povećati na 10 mg dvaput na dan. Vidjeti dio 5.1. Za kombinirano liječenje preporučuje se početna doza od 5 mg dvaput na dan. Ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti u pojedinog bolesnika, doza se može povećati na 10 mg dvaput na dan.

Posebne populacije

Starije osobe

Sycrest se u starijih osoba mora primjenjivati uz oprez. Podaci o djelotvornosti u bolesnika starijih od 65 godina su ograničeni. Dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema iskustva o primjeni asenapina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u kojih je klirens kreatinina manji od 15 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Ne može se isključiti mogućnost povišenja razine asenapina u plazmi u nekih bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh stadij B) te se preporučuje oprez. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) opažen je sedmerostruki porast ekspozicije asenapinu. Stoga se Sycrest ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje farmakokinetike i ispitivanje kratkoročne djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je u pedijatrijskoj populaciji (u dobi od 10 do 17 godina) s maničnim ili miješanim epizodama povezanim s bipolarnim poremećajem tipa I. Dugoročna sigurnost primjene u ovoj populaciji ispitana

je u 50-tjednom otvorenom, nekontroliranom nastavku ispitivanja. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Tableta se ne smije izvaditi iz blistera dok je bolesnik nije spreman uzeti. Pri rukovanju tabletom ruke moraju biti suhe. Tableta se ne smije protiskivati kroz blister. Blister se ne smije rezati niti trgati. Obojenu naljepnicu se mora odlijepiti i pažljivo izvaditi tabletu. Tableta se ne smije drobiti.

Radi optimalne apsorpcije Sycrest sublingvalnu tabletu se mora staviti pod jezik i pustiti da se u potpunosti otopi. Tableta će se otopiti u slini za nekoliko sekundi. Sycrest sublingvalne tablete ne smiju se žvakati niti progutati. Mora se izbjegavati jelo i piće 10 minuta nakon primjene lijeka. Kad se Sycrest koristi u kombinaciji s drugim lijekovima, mora se uzeti zadnji.

Liječenje lijekom Sycrest ne preporučuje se za bolesnike koji se ne mogu pridržavati ovog načina primjene jer je bioraspoloživost asenapina mala kad se proguta (< 2% kod tablete za peroralnu primjenu).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom koji se liječe antipsihoticima imaju povećan rizik od smrti.

Sycrest nije odobren za liječenje starijih bolesnika s psihozom povezanom s demencijom i ne preporučuje se za primjenu u toj određenoj skupini bolesnika.

Neuroleptički maligni sindrom

Kod primjene antipsihotika, uključujući asenapin, prijavljen je neuroleptički maligni sindrom (NMS) obilježen hipertermijom, rigiditetom mišića, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, promjenama svijesti i povišenim razinama kreatin fosfokinaze u serumu. Dodatni klinički znakovi mogu biti mioglobinurija (rabdomioliza) i akutno zatajenje bubrega.

Ako se u bolesnika pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS, primjena lijeka Sycrest mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja asenapinom povremeno prijavljeni napadaji. Stoga se Sycrest mora primjenjivati uz oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju napadaje ili bolesti povezane s napadajima.

Samoubojstvo

Mogućnost pokušaja samoubojstva nije rijetkost u osoba s psihičkim bolestima i bipolarnim poremećajem; stoga je tijekom liječenja potreban strogi nadzor visokorizičnih bolesnika.

Ortostatska hipotenzija

Asenapin može izazvati ortostatsku hipotenziju i sinkopu, osobito u ranoj fazi liječenja, što je vjerojatno odraz njegovih svojstava kao antagonista α_1 -adrenergičkih receptora. Rizik od nastupa ortostatske hipotenzije osobito je izražen u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja lijekom Sycrest povremeno prijavljeni slučajevi sinkope. Sycrest se mora primjenjivati uz oprez u starijih te u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. zatajenjem srca, infarktom ili ishemijskom miokarda, smetnjama provođenja), cerebrovaskularnom bolešću ili stanjima koja su predispozicija za hipotenziju (npr. dehidracija i hipovolemija).

Tardivna diskinezija

Lijekovi koji imaju svojstva antagonista dopaminskih receptora povezani su s izazivanjem tardivne diskinezije koju obilježavaju ritmični nevoljni pokreti pretežno jezika i/ili lica. U kliničkim su ispitivanjima tijekom liječenja asenapinom povremeno prijavljeni slučajevi tardivne diskinezije. Nastup ekstrapiramidalnih simptoma predstavlja čimbenik rizika za tardivnu diskineziju. Ako se pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije u bolesnika koji uzima Sycrest, mora se razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

Hiperprolaktinemija

U nekih bolesnika koji su uzimali Sycrest opažen je porast razine prolaktina. U kliničkim ispitivanjima prijavljen je mali broj nuspojava povezanih s patološkim razinama prolaktina.

QT-interval

Čini se da primjena asenapina nije povezana s klinički značajnim produljenjem QT-intervalu. Potreban je oprez kad se Sycrest propisuje bolesnicima koji imaju bolest srca i krvnih žila ili produljenje QT-intervalu u obiteljskoj anamnezi, kao i kod istodobne primjene lijekova koji produljuju QT-interval.

Hiperglikemija i šećerna bolest

Tijekom liječenja asenapinom povremeno su prijavljeni hiperglikemija ili pogoršanje postojeće šećerne bolesti. Procjenu povezanosti primjene atipičnih antipsihotika s poremećajima glukoze otežava mogući povećan osnovni rizik za razvoj šećerne bolesti u bolesnika sa shizofrenijom ili bipolarnim poremećajem kao i povećana incidencija šećerne bolesti u općoj populaciji. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor dijabetičara i bolesnika s čimbenicima rizika za razvoj dijabetesa.

Disfagija

Kod liječenja antipsihoticima javljaju se dismotilitet jednjaka i aspiracija. U bolesnika liječenih lijekom Sycrest povremeno su prijavljeni slučajevi disfagije.

Regulacija tjelesne temperature

Antipsihoticima se pripisuje svojstvo ometanja sposobnosti organizma da snizi bazalnu tjelesnu temperaturu. Na temelju kliničkih ispitivanja zaključeno je da asenapin nije povezan s klinički značajnim poremećajem regulacije tjelesne temperature. Preporučuje se odgovarajući nadzor kad se Sycrest propisuje bolesnicima koji će biti izloženi stanjima koja pridonose povišenju bazalne tjelesne temperature, npr. intenzivnom vježbanju, ekstremnim vrućinama, istodobnom uzimanju lijekova s antikolinergičkim djelovanjem ili dehidraciji.

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) ekspozicija asenapinu može biti povišena i do sedam puta. Stoga se takvim bolesnicima Sycrest ne preporučuje.

Parkinsonova bolest i demencija s Lewyjevim tjelešcima

Liječnici moraju procijeniti rizike i koristi pri propisivanju lijeka Sycrest bolesnicima s Parkinsonovom bolešću ili demencijom s Lewyjevim tjelešcima jer obje skupine mogu imati povećan rizik za neuroleptički maligni sindrom kao i povećanu osjetljivost na antipsihotike. Navedena povećana osjetljivost može se, uz ekstrapiramidalne simptome, očitovati konfuzijom, stanjem smanjene svijesti i nestabilnošću pri stajanju praćenom čestim padovima.

Padovi

Asenapin može uzrokovati nuspojave kao što su somnolencija, ortostatska hipotenzija, omaglica i ekstrapiramidalni simptomi, što može dovesti do padova te posljedično prijeloma ili drugih ozljeda. Potrebno je procijeniti bolesnike koji su pod rizikom od pada prije propisivanja asenapina.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

S obzirom na to da asenapin primarno djeluje na središnji živčani sustav (SŽS) (vidjeti dio 4.8), potreban je oprez kad se ovaj lijek uzima u kombinaciji s drugim lijekovima s centralnim djelovanjem. Bolesnicima se mora savjetovati da izbjegavaju alkohol dok uzimaju Sycrest.

Potencijal drugih lijekova da djeluju na Sycrest

Asenapin se primarno metabolizira neposrednom glukuronidacijom pomoću UGT1A4 te oksidativnim metabolizmom posredovanim izoenzimima citokroma P450 (pretežno CYP1A2). Ispitivani su mogući učinci više inhibitora i jednog induktora nekolicine spomenutih enzimskih putova na farmakokinetiku asenapina, i to fluvoksamina (inhibitor CYP1A2), paroksetina (inhibitor CYP2D6), imipramina (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktor CYP3A4/1A2) i valproata (inhibitor UGT). Osim fluvoksamina, niti jedan od lijekova koji ulazi u interakcije nije izazvao klinički značajne promjene u farmakokinetici asenapina.

Pri istodobnoj primjeni s jednom dozom asenapina od 5 mg, fluvoksamin u dozi od 25 mg dvaput na dan povećao je AUC asenapina za 29%. Očekuje se da bi puna terapijska doza fluvoksamina izazvala veći porast koncentracije asenapina u plazmi. Stoga se istodobnoj primjeni asenapina i fluvoksamina mora pristupiti s oprezom.

Potencijal lijeka Sycrest da djeluje na druge lijekove

S obzirom da zbog antagonističnog djelovanja na α 1-adrenergičke receptore ima potencijal izazvati ortostatsku hipotenziju (vidjeti dio 4.4), Sycrest može pojačati učinke nekih antihipertenziva.

Asenapin može antagonizirati učinak levodope i agonista dopamina. Ako je takva kombinacija neophodna, mora se propisati najnižu djelotvornu dozu svakog pojedinog lijeka.

Ispitivanja *in vitro* ukazuju da je asenapin slab inhibitor CYP2D6. U kliničkim ispitivanjima interakcije lijekova u kojima su se ispitivali učinci inhibicije CYP2D6 asenapinom zabilježeni su sljedeći rezultati:

- Nakon istodobne primjene deksstrometorfana i asenapina zdravim ispitanicima mjereno je omjer deksstrometorfana i deksstrometorfana (DX/DM) kao biljeg aktivnosti CYP2D6. Liječenje asenapinom u dozi od 5 mg dvaput na dan dovelo je do djelomičnog smanjenja omjera DX/DM na 0,43, što ukazuje na inhibiciju CYP2D6. U istom je ispitivanju liječenje paroksetinom u dozi od 20 mg na dan smanjilo omjer DX/DM na 0,032.
- U drugom ispitivanju istodobna primjena jedne doze imipramina od 75 mg i jedne doze asenapina od 5 mg nije utjecala na koncentraciju metabolita dezipramina (supstrata CYP2D6) u plazmi.
- Istodobna primjena jedne doze od 20 mg paroksetina (supstrata i inhibitora CYP2D6) tijekom liječenja asenapinom u dozi od 5 mg dvaput na dan u 15 zdravih muških ispitanika rezultirala je gotovo dvostrukim porastom izloženosti paroksetinu.

Čini se da je asenapin *in vivo* slab inhibitor CYP2D6, ali može pojačati inhibitorni učinak paroksetina na vlastiti metabolizam.

Stoga se Sycrest mora primjenjivati uz oprez istodobno s lijekovima koji su ujedno supstrati i inhibitori CYP2D6.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Sycrest u trudnica. Asenapin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama. Međutim, u ispitivanjima na životinjama ustanovljeni su toksični učinci za majku i plod (vidjeti dio 5.3).

Postoji rizik da u novorođenčadi izloženoj antipsihoticima (uključujući Sycrest) u trećem tromjesečju trudnoće nakon rođenja nastupe nuspojave, uključujući ekstrapiramidalne i/ili simptome ustezanja različite težine i trajanja. U novorođenčadi su prijavljeni agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Stoga se novorođenčad mora pomno nadzirati.

Sycrest se ne smije uzimati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje asenapinom i samo ako moguća korist od liječenja nadilazi mogući rizik za plod.

Dojenje

Asenapin se izlučuje u mlijeko štakorica u laktaciji. Nije poznato izlučuju li se asenapin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Tijekom liječenja lijekom Sycrest mora se prekinuti s dojenjem.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije opažen poremećaj plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Asenapin može uzrokovati somnolenciju i sedaciju. Stoga se mora upozoriti bolesnike da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima dok nisu sigurni da liječenje lijekom Sycrest na njih ne utječe nepovoljno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom asenapina u kliničkim ispitivanjima bile su somnolencija i anksioznost. Prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Ostale ozbiljne nuspojave detaljnije su opisane u dijelu 4.4.

Tablični prikaz nuspojava

Incidencije nuspojava povezanih s liječenjem asenapinom prikazane su u tablici. Tablica se temelji na nuspojavama prijavljenima u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			alergijske reakcije		
Poremećaji metabolizma i prehrane		porast tjelesne težine, pojačan tek	hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji	anksioznost				

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija	distonija, akatizija, diskinezija, parkinsonizam, sedacija, omaglica, disgeuzija	sinkopa, napadaji, ekstrapiramidalni poremećaj, dizartrija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom	
Poremećaji oka				poremećaj akomodacije	
Srčani poremećaji			sinusna bradikardija, blok provodnog sustava srca, produljenje QT-interval na EKG-u, sinusna tahikardija		
Krvožilni poremećaji			ortostatska hipotenzija, hipotenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				plućna embolija	
Poremećaji probavnog sustava		oralna hipoestezija, mučnina, hipersekrecija sline	oticanje jezika, disfagija, glosodinija, oralna parestezija, lezije sluznice usta (ulceracije, mjehurići i upala)		
Poremećaji jetre i žuči		povišena razina alanin aminotransferaze			
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije					padovi*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		ukočenost mišića		rabdomioliza	
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje					neonatalni sindrom ustezanja (vidjeti dio 4.6)

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			poremećaj spolne funkcije, amenoreja	ginekomastija, galaktoreja	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor			

* vidjeti dio "Padovi" niže

Opis odabranih nuspojava

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

U kliničkim je ispitivanjima incidencija ekstrapiramidalnih simptoma u bolesnika liječenih asenapinom bila veća nego u skupini koja je primala placebo (15,4% naspram 11,0%).

Rezultati kratkoročnih (šestotjednih) ispitivanja u bolesnika sa shizofrenijom ukazuju da u bolesnika liječenih asenapinom postoji povezanost između doze i odgovora kod akatizije, dok je kod parkinsonizma uočen trend povećanja pri većim dozama.

Na temelju ispitivanja farmakokinetike malog opsega, čini se da su pedijatrijski bolesnici osjetljiviji na distoniju pri početnom doziranju asenapina kada se nije slijedio režim postupnog povećanja doze (vidjeti dio 5.2). Incidencija distonije u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika prilikom primjene postupnog povećanja doze bila je slična onoj primjećenoj u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Porast tjelesne težine

U kombiniranim kratkoročnim i dugoročnim ispitivanjima u odraslih bolesnika sa shizofrenijom i manijom u bipolarnom poremećaju, prosječna promjena tjelesne težine u bolesnika liječenih asenapinom iznosila je 0,8 kg. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ porasta od početne vrijednosti na kraju ispitivanja) u kratkoročnim ispitivanjima u bolesnika sa shizofrenijom bio je 5,3% za asenapin u usporedbi s 2,3% za placebo. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ porasta od početne vrijednosti na kraju ispitivanja) u kratkoročnim ispitivanjima s promjenjivom dozom u bolesnika s manijom u bipolarnom poremećaju bio je 6,5% za asenapin u odnosu na 0,6% za placebo.

U trotjednom, placebom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju djelotvornosti i sigurnosti primjene s primjenom fiksne doze lijeka u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina s bipolarnim poremećajem tipa I, prosječna promjena tjelesne težine od početne vrijednosti do kraja ispitivanja za placebo te asenapin od 2,5 mg, 5 mg odnosno 10 mg dvaput na dan iznosila je 0,48 , 1,72, 1,62, odnosno 1,44 kg. Udio ispitanika s klinički značajnim porastom tjelesne težine ($\geq 7\%$ -tni porast od početne vrijednosti 21. dana ispitivanja) bio je 14,1% za asenapin 2,5 mg dvaput na dan, 8,9% za asenapin 5 mg dvaput na dan i 9,2% za asenapin 10 mg dvaput na dan u odnosu na 1,1% za placebo. U dugoročnom nastavku ispitivanja (50 tjedana), u ukupno 34,8% ispitanika došlo je do porasta tjelesne težine koji je bio klinički značajan (tj. $\geq 7\%$ -tni porast tjelesne težine na kraju ispitivanja). Sveukupna srednja vrijednost (SD) porasta tjelesne težine na kraju ispitivanja bila je 3,5 (5,76) kg.

Ortostatska hipotenzija

Incidencija ortostatske hipotenzije u starijih je bolesnika iznosila 4,1%, u usporedbi s 0,3% u populaciji iz kombiniranog ispitivanja faze II/III.

Padovi

Padovi mogu nastupiti kao posljedica jednog ili više štetnih događaja kao što su: somnolencija, ortostatska hipotenzija, omaglica, ekstrapiramidalni simptomi.

Jetreni enzimi

Često su zabilježena prolazna asimptomatska povišenja vrijednosti jetrenih transaminaza, alanin transferaze (ALT) i asparat transferaze (AST), osobito u ranoj fazi liječenja.

Ostali nalazi

U bolesnika liječenih asenapinom prijavljeni su cerebrovaskularni događaji, ali nema dokaza o većoj incidenciji od očekivane u odraslih osoba u dobi od 18 do 65 godina.

Asenapin ima anestetička svojstva. Neposredno nakon primjene mogu nastupiti oralna hipoestezija i oralna parestezija, koje se obično povlače unutar sat vremena.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih asenapinom, uključujući anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, angioedem, oticanje jezika i grla (faringealni edem).

Pedijatrijska populacija

Asenapin nije indiciran za liječenje bolesnika dječje i adolescentske dobi mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Klinički značajne nuspojave utvrđene u ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom bile su slične onima opaženima u ispitivanjima u odraslih bolesnika s bipolarnim poremećajem i shizofrenijom.

Najčešće nuspojave ($\geq 5\%$ i najmanje dvostruko u odnosu na placebo) prijavljene u pedijatrijskih bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I bile su somnolencija, sedacija, omaglica, disgeuzija, oralna hipoestezija, oralna parestezija, mučnina, pojačan tek, umor i porast tjelesne težine (vidjeti *Porast tjelesne težine* gore).

Najčešće nuspojave (udio bolesnika od $\geq 5\%$ i najmanje dvostruko u odnosu na placebo) prijavljene u pedijatrijskih bolesnika sa shizofrenijom bile su somnolencija, sedacija, akatizija, omaglica i oralna hipoestezija. Zabilježena je statistički značajno veća incidencija bolesnika s povećanjem tjelesne težine za $\geq 7\%$ (od početne vrijednosti do kraja ispitivanja) kod primjene lijeka Sycrest u dozi od 2,5 mg dvaput na dan (9,5%) i lijeka Sycrest u dozi od 5 mg dvaput na dan (13,1%) u odnosu na placebo (3,1%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U programu ispitivanja asenapina prijavljen je mali broj slučajeva predoziranja. Prijavljene procijenjene doze kretale su se između 15 i 400 mg. U većini slučajeva nije bilo jasno je li asenapin uzet sublingvalno. Nuspojave povezane s liječenjem obuhvaćale su agitaciju i konfuziju, akatiziju, orofacijalnu distoniju, sedaciju i asimptomatske promjene na EKG-u (bradikardiju, supraventrikularne komplekse, kašnjenje intraventrikularnog provođenja).

Nisu dostupne specifične informacije o liječenju predoziranja lijekom Sycrest. Ne postoji specifični antidot za Sycrest. Mora se uzeti u obzir da je bolesnik možda uzeo više različitih lijekova. Neophodan je nadzor kardiovaskularnog sustava kako bi se uočile moguće aritmije, a liječenje predoziranja mora se usredotočiti na potpurnu terapiju, održavanje odgovarajuće oksigenacije i ventilacije dišnih putova te liječenje simptoma. Hipotenziju i cirkulacijski kolaps se mora liječiti odgovarajućim mjerama kao što je primjena intravenskih tekućina i/ili simpatomimetika (ne smiju se koristiti adrenalin i dopamin

jer stimulacija beta receptora može pogoršati hipotenziju u uvjetima blokade alfa receptora lijekom Sycrest). U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma se mora primijeniti antikolinergičke lijekove. Bolesnika se mora strogo nadzirati i pratiti sve do oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, antipsihotici, ATK oznaka: N05AH05

Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja asenapina nije u potpunosti razjašnjen. Međutim, na temelju njegove receptorske farmakologije pretpostavlja se da se djelovanje asenapina odvija kombinacijom antagonističkog djelovanja na receptorima D2 i 5-HT2A. Kliničkim učincima asenapina može pridonijeti i djelovanje na drugim receptorima, npr. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i α 2-adrenergičkim receptorima.

Farmakodinamički učinci

Asenapin pokazuje visok afinitet za 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 i 5-HT7 receptore serotonina, D2, D3, D4 i D1 receptore dopamina, α 1 i α 2-adrenergičke receptore i H1 receptore histamina, te umjeren afinitet za H2 receptore. U testovima *in vitro* asenapin djeluje kao antagonist navedenih receptora. Asenapin nema značajan afinitet za muskarinske kolinergičke receptore.

Klinička djelotvornost

Klinička djelotvornost u bipolarnom poremećaju tipa I

Djelotvornost asenapina u liječenju maničnih ili miješanih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I (prema DSM-IV) s psihotičnim značajkama ili bez njih ocijenjena je u dva trotjedna randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja s promjenjivom dozom u monoterapiji, koja su bila slično osmišljena te kontrolirana placebom (488 bolesnika), odnosno aktivnim lijekom (olanzapinom) (489 bolesnika). Svi su bolesnici zadovoljili dijagnostičke kriterije iz 4. izdanja Dijagnostičkog i statističkog priručnika za psihičke poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*, DSM-IV) za bipolarni poremećaj tipa I, sadašnju maničnu (DSM-IV 296.4x) ili miješanu epizodu (DSM-IV 296.6x), te su u trenutku probira i na početku ispitivanja imali rezultat ≥ 20 na ljestvici za ocjenu stupnja manije po Youngu (engl. *Young Mania Rating Scale*, Y-MRS). Bolesnici s brzom izmjenom ciklusa nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Asenapin se pokazao djelotvornijim od placeba u smanjivanju maničnih simptoma tijekom tri tjedna. Punktalne procjene [95% CI] promjene od početnog do završnog rezultata na ljestvici YMRS pomoću LOCF (zadnje zapažanje preneseno dalje) analize u dva su ispitivanja bile kako slijedi:

-11,5 [-13,0; -10,0] za asenapin naspram -7,8 [-10,0; -5,6] za placebo i

-10,8 [-12,3; -9,3] za asenapin naspram -5,5 [-7,5; -3,5] za placebo.

Statistički značajna razlika između asenapina i placeba uočena je već drugog dana.

Bolesnici iz dva temeljna trotjedna ispitivanja ispitivani su u dodatnom 9-tjednom produžetku ispitivanja. To je ispitivanje pokazalo da je održan učinak tijekom epizode nakon 12 tjedana randomiziranog liječenja.

U jednom trotjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju fiksne doze s usporednim skupinama u ispitanika s bipolarnim poremećajem tipa I koji su imali akutnu maničnu ili miješanu epizodu i koje je uključivalo 367 bolesnika od kojih je 126 bolesnika primalo placebo, 122 bolesnika je primalo asenapin u dozi od 5 mg dvaput na dan, a 119 bolesnika je primalo asenapin u dozi od 10 mg dvaput na dan, primarna hipoteza djelotvornosti je zadovoljena. Obje doze asenapina (5 mg dvaput na dan i 10 mg dvaput na dan) bile su superiorne u odnosu na placebo i pokazale su statistički značajno poboljšanje u promjeni ukupnog rezultata na ljestvici Y-MRS od početnog do onog u 21. danu u usporedbi s placebom. Na temelju LOCF analize koja je uključivala sve liječene

bolesnike, razlika u srednjoj vrijednosti promjene dobivenoj metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) rezultata na ljestvici Y-MRS od početka ispitivanja do 21. dana između asenapina u dozi od 5 mg dvaput na dan i placeba iznosila je -3,1 boda (95% CI [-5,7; -0,5]; p-vrijednost=0,0183). Razlika u srednjoj vrijednosti promjene LS rezultata na ljestvici Y-MRS od početka ispitivanja do 21. dana između asenapina u dozi od 10 mg dvaput na dan i placeba iznosila je -3,0 boda (95% CI [-5,6; -0,4]; p-vrijednost = 0,0244). Statistički značajna razlika između asenapina i placeba primjećena je već 2. dana ispitivanja. U ovom kratkoročnom kontroliranom ispitivanju fiksne doze nije bilo dokaza o dodatnoj koristi doze od 10 mg dvaput na dan u usporedbi s dozom od 5 mg dvaput na dan.

U 12-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju na 326 bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, s psihotičnim značajkama ili bez njih, koji djelomično nisu odgovorili na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom dva tjedna pri terapijskim razinama lijeka u serumu, primjena asenapina kao dodatnog lijeka rezultirala je većom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom u 3. tjednu (punktalna procjena [95% CI] promjene od početnog do završnog rezultata na ljestvici YMRS pomoću LOCF analize bila je: -10,3 [-11,9; -8,8] za asenapin i -7,9 [-9,4; -6,4] za placebo) i u 12. tjednu (-12,7 [-14,5; -10,9] za asenapin i -9,3 [-11,8; -7,6] za placebo).

Pedijatrijska populacija

Asenapin nije indiciran za liječenje bolesnika dječje i adolescentske dobi mlađih od 18 godina (vidjeti dio 4.2).

Sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Sycrest ocijenjene su u 403 pedijatrijska bolesnika s bipolarnim poremećajem tipa I koji su sudjelovali u jednom trodnevnom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju i od kojih je njih 302 primao Sycrest u fiksnoj dozi u rasponu od 2,5 mg do 10 mg dvaput na dan. Rezultati ispitivanja pokazali su statistički značajnu superiornost svih triju doza lijeka Sycrest u poboljšanju ukupnog rezultata na ljestvici za ocjenu stupnja manije po Youngu (YMRS), mjereno promjenom od početne vrijednosti do 21. dana, u usporedbi s placebom. Dugoročnu djelotvornost nije bilo moguće ustanoviti u 50-tjednom, nekontroliranom otvorenom nastavku ispitivanja. Klinički značajne nuspojave identificirane u pedijatrijskim ispitivanjima bile su općenito slične onima opaženima u ispitivanjima u odraslih bolesnika. Međutim, čini se kako su štetni učinci liječenja na porast tjelesne težine i profil lipida u plazmi značajniji od onih opaženih u ispitivanjima u odraslih bolesnika.

Djelotvornost lijeka Sycrest nije dokazana u osmotjednom, placebom kontroliranom, dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s primjenom fiksne doze lijeka, provedenom u 306 bolesnika adolescentske dobi (12 do 17 godina) sa shizofrenijom uz primjenu doza od 2,5 mg i 5 mg dvaput na dan.

Pedijatrijska ispitivanja lijeka Sycrest provedena su uz primjenu sublingvalnih tableta s okusom. Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Sycrest u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u bipolarnom poremećaju tipa I (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon sublingvalne primjene asenapin se brzo apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi postižu se za 0,5 do 1,5 sati. Apsolutna bioraspoloživost sublingvalno primijenjene doze asenapina od 5 mg iznosi 35%. Apsolutna bioraspoloživost asenapina kad se proguta je mala (< 2% kod tablete za peroralnu primjenu). Uzimanje vode nekoliko (2 odnosno 5) minuta nakon primjene asenapina dovelo je do smanjenja izloženosti asenapinu (za 19% odnosno 10%). Stoga se mora izbjegavati jelo i piće 10 minuta nakon primjene lijeka (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Asenapin se brzo raspodjeljuje i ima velik volumen distribucije (približno 20-25 l/kg), što ukazuje na opsežnu raspodjelu izvan krvnih žila. Asenapin se u velikoj mjeri (95%) veže na proteine plazme, uključujući albumin i α 1-kiseli glikoprotein.

Biotransformacija

Asenapin se opsežno metabolizira. Primarni putevi metabolizma asenapina su neposredna glukuronidacija (pomoću UGT1A4) te oksigenacija i demetilacija posredovana citokromom P450 (prvenstveno CYP1A2, uz doprinos 2D6 i 3A4). U jednom *in vivo* ispitivanju u ljudi s radioaktivno označenim asenapinom, prevladavajući derivat lijeka u plazmi bio je asenapin N⁺-glukuronid, a ostali spojevi bili su N-dezmetilasenapin, N-dezmetilasenapin N-karbamoil glukuronid te u manjim količinama nepromijenjeni asenapin. Djelovanje lijeka Sycrest je prije svega posljedica djelovanja osnovnog spoja.

Asenapin je slab inhibitor CYP2D6. U kulturi ljudskih hepatocita asenapin ne inducira djelovanje CYP1A2 niti CYP3A4. Istodobna primjena asenapina s poznatim inhibitorima, induktorima ili supstratima tih metaboličkih putova ispitana je u nizu ispitivanja interakcija između lijekova (vidjeti dio 4.5).

Eliminacija

Asenapin je spoj visokog klirensa, koji nakon intravenske primjene iznosi 52 l/h. U ispitivanju masene bilance većina radioaktivno označene doze ustanovljena je u mokraći (oko 50%) i fecesu (oko 40%), dok je samo mali dio (5-16%) izlučen u fecesu u nepromijenjenom obliku. Nakon početne brže faze raspodjele, terminalni poluvijek asenapina iznosi približno 24 h.

Linearnost/nelinearnost

Povišenje doze s 5 mg na 10 mg dvaput na dan (tj. udvostručenje) rezultira manje nego linearnim povećanjem (1,7 puta) kako stupnja izloženosti tako i najveće koncentracije. Porast C_{max} i AUC-a koji je manje nego proporcionalan dozi može se pripisati ograničenom kapacitetu apsorpcije iz sluznice usta nakon sublingvalne primjene.

Kod doziranja dvaput na dan stanje dinamičke ravnoteže postiže se za 3 dana. Farmakokinetika asenapina u stanju dinamičke ravnoteže općenito je slična farmakokinetici nakon uzimanja jedne doze.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika asenapina bila je slična u ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre i ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) opažen je sedmerostruki porast ekspozicije asenapinu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika asenapina nakon jedne doze od 5 mg bila je slična u ispitanika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega i ispitanika s normalnom funkcijom bubrega. Nema iskustva s primjenom asenapina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega s klirensom kreatinina manjim od 15 ml/min.

Starije osobe

U starijih je bolesnika (između 65 i 85 godina) izloženost asenapinu otprilike 30% veća nego u mlađih odraslih osoba.

Pedijatrijska populacija (djeca i adolescenti)

U ispitivanju farmakokinetike uz primjenu sublingvalnih tableta bez okusa, pri razini doze od 5 mg dvaput na dan, farmakokinetika asenapina u bolesnika adolescentske dobi (12 do uključivo 17 godina) slična je onoj opaženoj u odraslih. U adolescenata doza od 10 mg dvaput na dan nije rezultirala povećanom izloženosti u odnosu na dozu od 5 mg dvaput na dan.

U drugom ispitivanju farmakokinetike uz primjenu sublingvalnih tableta s okusom, primjena doze od 10 mg dvaput na dan u pedijatrijskoj populaciji (10 do uključivo 17 godina) rezultirala je povećanjem izloženosti asenapinu u odnosu na dozu od 5 mg dvaput na dan, koje je bilo približno proporcionalno dozi.

Spol

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je da nema dokaza o spolno uvjetovanim razlikama u farmakokinetici asenapina.

Rasa

U analizi populacijske farmakokinetike nisu ustanovljeni klinički relevantni učinci rase na farmakokinetiku asenapina.

Pušački status

Analiza populacijske farmakokinetike ukazala je da pušenje, koje inducira enzim CYP1A2, ne utječe na klirens asenapina. U posebnom je ispitivanju ustanovljeno da pušenje tijekom sublingvalne primjene jednokratne doze od 5 mg nije utjecalo na farmakokinetiku asenapina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije. Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa pokazala su uglavnom farmakološke učinke koji ograničavaju dozu, poput sedacije. Nadalje, opaženi su prolaktinom posredovani učinci na mliječne žlijezde i poremećaji spolnog ciklusa. U pasa je peroralna primjena visokih doza dovela do hepatotoksičnosti koja nije opažena nakon dugoročne intravenske primjene. Asenapin pokazuje afinitet prema tkivima koja sadrže melanin. Međutim, nije se pokazao fototoksičnim u ispitivanjima *in vitro*. Također, histopatološkim pregledom očiju pasa dugoročno liječenih asenapinom nisu otkriveni znakovi toksičnosti za oči, što ukazuje da nema rizika od fototoksičnosti. U skupini testova asenapin nije pokazao genotoksičnost. U ispitivanjima supkutane kancerogenosti u štakora i miševa nije opažen porast incidencije tumora. U nekliničkim ispitivanjima zapaženi su učinci samo pri razinama izloženosti koje su znatno veće od maksimalno dozvoljenih u ljudi, što ukazuje na njihov mali značaj za kliničku primjenu.

Asenapin nije smanjio plodnost u štakora niti je bio teratogen u štakora i kunića. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima ustanovljena je embriotoksičnost. Asenapin je bio blago toksičan za majku te je uzrokovao blagi zastoj u razvoju kostura ploda. Nakon peroralne primjene skotnim ženjkama kunića tijekom organogeneze, asenapin je imao štetne učinke na tjelesnu masu pri visokoj dozi od 15 mg/kg dvaput na dan. Pri toj se dozi smanjila tjelesna masa ploda. Kad je asenapin skotnim ženjkama kunića primijenjen intravenski, nisu opaženi znakovi embriotoksičnosti. U štakora je embriofetalna toksičnost (povećan gubitak ploda nakon implantacije, smanjena tjelesna masa ploda i zastoj u osifikaciji) opažena nakon peroralne ili intravenske primjene tijekom organogeneze i tijekom cijelog razdoblja gestacije. Opažen je povećan neonatalni mortalitet potomaka štakorica koje su dobivale lijek tijekom gestacije i laktacije. Iz rezultata ispitivanja u kojem su potomci unakrsno razdijeljeni majkama zaključeno je da je asenapinom uzrokovana smrtnost u perinatalnom i postnatalnom razdoblju posljedica poremećaja u mladunčadi, a ne promijenjenog ponašanja ženki u laktaciji.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

želatina
manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20, 60 ili 100 sublingvalnih tableta u aluminij/aluminij blisteru s odvojivom folijom, u kutiji.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. rujna 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 5. svibnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (5 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Sycrest 5 mg sublingvalne tablete
asenapin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 5 mg asenapina (u obliku asenapinmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 sublingvalnih tableta
60 sublingvalnih tableta
100 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Blister s odvojjivom folijom. Nemojte drobiti, žvakati niti progutati.
Držite tabletu pod jezikom dok se ne otopi.
Nemojte jesti niti piti 10 minuta nakon uzimanja tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/640/001 20 sublingvalnih tableta
EU/1/10/640/002 60 sublingvalnih tableta
EU/1/10/640/003 100 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sycrest 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (5 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Sycrest 5 mg sublingvalne tablete
asenapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (10 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Sycrest 10 mg sublingvalne tablete
asenapin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna sublingvalna tableta sadrži 10 mg asenapina (u obliku asenapinmaleata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 sublingvalnih tableta
60 sublingvalnih tableta
100 sublingvalnih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sublingvalna primjena.
Blister s odvojivom folijom. Nemojte drobiti, žvakati niti progutati.
Držite tabletu pod jezikom dok se ne otopi.
Nemojte jesti niti piti 10 minuta nakon uzimanja tablete.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/640/004 20 sublingvalnih tableta
EU/1/10/640/005 60 sublingvalnih tableta
EU/1/10/640/006 100 sublingvalnih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Sycrest 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (10 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Sycrest 10 mg sublingvalne tablete
asenapin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

N.V. Organon

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Sycrest 5 mg sublingvalne tablete Sycrest 10 mg sublingvalne tablete asenapin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Sycrest i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sycrest
3. Kako uzimati Sycrest
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Sycrest
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Sycrest i za što se koristi

Sycrest sadrži djelatnu tvar asenapin. Ovaj lijek pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Sycrest se koristi za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda povezanih s bipolarnim poremećajem tipa I u odraslih. Antipsihotici djeluju na spojeve koji omogućuju komunikaciju između živčanih stanica (neurotransmitere). Bolesti koje zahvaćaju mozak, poput bipolarnog poremećaja tipa I, mogu nastati zbog poremećaja ravnoteže nekih tvari u mozgu, primjerice dopamina i serotonina, a ta neravnoteža može izazvati neke simptome koje možda osjećate. Nije točno poznato na koji način djeluje ovaj lijek, ali se smatra da popravlja ravnotežu tih tvari.

Manične epizode povezane s bipolarnim poremećajem tipa I su bolest koju prate simptomi poput osjećaja ushićenja, prekomjerne količine energije, puno manje potrebe za snom nego je uobičajeno, vrlo brzog govora s ubrzanim tijekom misli te ponekad jake razdražljivosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Sycrest

Nemojte uzimati Sycrest

Ako ste alergični na asenapin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Sycrest.

Sycrest nije ispitivan u starijih bolesnika s demencijom. Međutim, stariji bolesnici s demencijom koji se liječe drugim sličnim lijekovima mogu imati povećan rizik od moždanog udara ili smrti. Sycrest nije odobren za liječenje starijih bolesnika s demencijom i ne preporučuje se za primjenu u toj specifičnoj skupini bolesnika.

Sycrest može uzrokovati sniženi krvni tlak. U ranoj fazi liječenja neke osobe mogu izgubiti svijest, osobito kad ustaju iz ležećeg ili sjedećeg položaja. Ovi simptomi obično prolaze sami od sebe, ali ako ne prođu, obavijestite liječnika. Možda će Vam trebati prilagoditi dozu.

Asenapin može uzrokovati pospanost, nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglicu i promjene Vaše sposobnosti za kretanje i održavanje ravnoteže, što može dovesti do padova te posljedično prijeloma ili drugih ozljeda. Potrebno je procijeniti bolesnike koji su pod rizikom od pada prije propisivanja asenapina.

Odmah obavijestite liječnika ako osjetite:

- nevoljne ritmične pokrete jezika, usta i lica. Možda je potrebno prekinuti liječenje lijekom Sycrest.
- vrućicu, tešku ukočenost mišića, znojenje ili smanjenu razinu svijesti (poremećaj koji se naziva "neuroleptički maligni sindrom"). Možda će biti potrebno hitno liječenje.

Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete Sycrest:

- ako Vam je ikada ustanovljena bolest čiji simptomi uključuju visoku temperaturu i ukočenost mišića (poznata i pod nazivom neuroleptički maligni sindrom),
- ako ste ikada imali nekontrolirane pokrete jezika ili lica (tardivna diskinezija). Morate znati da ova vrsta lijekova može prouzročiti obje bolesti.
- ako bolujete od srčane bolesti ili uzimate lijekove za srce zbog kojih ste skloni niskom tlaku,
- ako imate šećernu bolest ili sklonost za šećernu bolest,
- ako bolujete od Parkinsonove bolesti ili demencije,
- ako imate epilepsiju (epileptičke napadaje),
- ako imate poteškoća s gutanjem (disfagija),
- ako imate ozbiljnih tegoba s jetrom. U tom slučaju ne smijete uzimati Sycrest,
- ako imate poteškoća s reguliranjem bazalne tjelesne temperature,
- ako razmišljate o samoubojstvu,
- ako imate neuobičajeno visoke razine prolaktina u krvi (hiperprolaktinemija).

Svakako obavijestite liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas jer će liječnik možda htjeti prilagoditi dozu ili Vas neko vrijeme nadzirati. Isto tako, odmah se javite liječniku ako se neko od navedenih stanja pojavi ili pogorša dok uzimate Sycrest.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Sycrest u bolesnika mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Sycrest

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu umanjiti ili povećati učinak lijeka Sycrest.

Ako uzimate i druge lijekove, Sycrest morate uzeti zadnji.

Morate obavijestiti liječnika ako uzimate antidepresive (naročito fluvoksamin, paroksetin ili fluoksetin) jer može biti potrebno promijeniti dozu lijeka Sycrest ili dozu antidepresiva.

Morate obavijestiti liječnika ako uzimate lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti (poput levodope) jer ovaj lijek može umanjiti njihovu učinkovitost.

Sycrest primarno djeluje na mozak te drugi lijekovi (ili alkohol) koji djeluju na mozak mogu omesti njegovo djelovanje uslijed zbirnog učinka na rad mozga.

Budući da Sycrest može sniziti krvni tlak, potreban je oprez kad se primjenjuje zajedno s drugim lijekovima koji snižavaju krvni tlak.

Sycrest s hranom, pićem i alkoholom

Nemojte jesti niti piti 10 minuta nakon uzimanja ovog lijeka.

Kad uzimate ovaj lijek, morate izbjegavati pijenje alkohola.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati Sycrest za vrijeme trudnoće osim ako Vam to nije rekao liječnik. Ako uzimate ovaj lijek i zatrudnite ili planirate trudnoću, čim prije upitajte liječnika možete li nastaviti uzimati Sycrest.

U novorođenčadi čije su majke uzimale Sycrest u zadnjem tromjesečju trudnoće (u posljednja tri mjeseca trudnoće) opaženi su sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, problemi s disanjem i poteškoće pri hranjenju. Ako se u Vašeg djeteta pojavi neki od navedenih simptoma, možda ćete se morati javiti liječniku.

Nemojte dojit dok uzimate Sycrest.

Upravljanje vozilima i strojevima

Sycrest može uzrokovati pospanost ili sedaciju. Stoga nemojte voziti ili upravljati strojevima prije nego se uvjerite da Vaša koncentracija i budnost nisu ometene.

3. Kako uzimati Sycrest

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

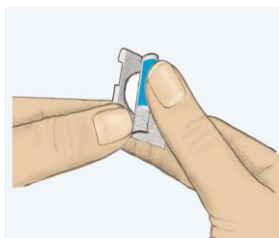
Preporučena doza je jedna sublingvalna tableta od 5 mg dvaput na dan ili jedna tableta od 10 mg dvaput na dan. Jedna doza se mora uzeti ujutro, a jedna navečer.

Upute za primjenu

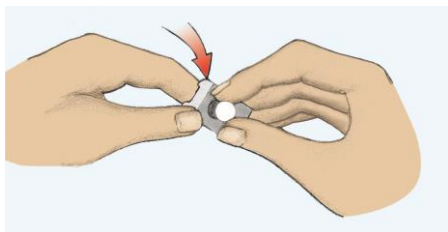
Sycrest se primjenjuje sublingvalno.

Sycrest se ne preporučuje ako ne možete uzeti tabletu na način opisan u daljnjem tekstu. Ako ne možete uzeti ovaj lijek kako je opisano, liječenje za Vas možda neće biti učinkovito.

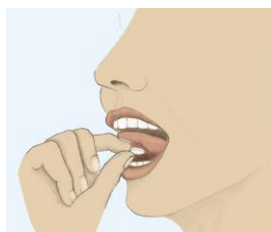
- Nemojte vaditi sublingvalnu tabletu iz blistera dok je niste spremni uzeti.
- Kad dodirujete tabletu, neka Vam ruke budu suhe.
- Nemojte protiskivati tabletu kroz blister. Nemojte rezati niti trgati blister.
- Odljepite obojenu naljepnicu (Slika 1).
- Pažljivo izvadite tabletu (Slika 2). Tablet u nemojte drobiti.
- Kako biste osigurali optimalnu apsorpciju, stavite tabletu pod jezik i pričekajte dok se potpuno ne otopi (Slika 3). Tableta će se otopiti u slini za nekoliko sekundi.
- Nemojte progutati niti žvakati tabletu.
- Nemojte jesti niti piti 10 minuta nakon uzimanja tablete.



Slika 1



Slika 2



Slika 3

Ako uzmete više Sycrest tableta nego što ste trebali

Ako uzmete previše Sycrest tableta, odmah se javite liječniku. Ponesite sa sobom kutiju lijeka. U slučaju predoziranja možete biti pospani ili umorni, ili imati nekontrolirane pokrete tijela, poteškoće pri stajanju i hodanju, osjećati omaglicu zbog niskog krvnog tlaka i biti vidno uznemireni i smeteni.

Ako ste zaboravili uzeti Sycrest

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Ako propustite jednu dozu, uzmite sljedeću u uobičajeno vrijeme. Ako propustite dvije ili više doza, javite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako prestanete uzimati Sycrest

Ako prestanete uzimati Sycrest, djelovanje ovog lijeka će se izgubiti. Ne smijete prestati uzimati ovaj lijek, osim ako Vam to nije rekao liječnik, jer se simptomi bolesti mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave bile su prijavljene tijekom primjene ovog lijeka. Odmah potražite medicinsku pomoć ukoliko imate bilo koji od sljedećih simptoma:

- alergijske reakcije (obično obuhvaćaju kombinaciju učinaka kao što su poteškoće pri disanju ili gutanju, oticanje lica, usana, jezika ili grla, kožni osip, svrbež i ubrzani puls)
- nagli porast tjelesne temperature uz znojenje, ubrzane otkucaje srca, jaku ukočenost mišića, smetenost i fluktuacije krvnog tlaka koje mogu dovesti do stanja kome
- konvulzije, napadaji
- nesvjestica
- padovi koji mogu nastupiti kao posljedica jednog ili više štetnih događaja kao što su: pospanost, nagli pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglica i promjene Vaše sposobnosti za kretanje i održavanje ravnoteže.

Odmah obavijestite svog liječnika ukoliko imate:

- znakove povećane razine šećera u krvi kao što su izrazita žeđ, glad ili učestalo mokrenje, slabost ili pojava, odnosno pogoršanje šećerne bolesti
- crvoliki pokreti jezika ili drugi nekontrolirani pokreti jezika, usta, obraza ili vilice koji se mogu proširiti na ruke i noge

Druge nuspojave prijavljene tijekom primjene ovog lijeka uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- tjeskoba
- pospanost

Česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 10 osoba)

- porast tjelesne težine
- pojačan tek
- usporeno ili dugotrajno stezanje mišića
- nemir
- nevoljno stezanje mišića
- usporeni pokreti, drhtanje (tremor)
- umirenje (sedacija)
- omaglica
- mučnina
- promjena osjeta okusa
- osjećaj utrnulosti jezika ili usta
- pojačano lučenje slina (slinjenje)
- napetost mišića
- umor
- povišene razine jetrenih proteina

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)

- abnormalni pokreti mišića: skup simptoma koje nazivamo ekstrapiramidalni simptomi, a koji obuhvaćaju jedan ili više od sljedećih simptoma: neuobičajene pokrete mišića, jezika ili čeljusti, usporeno ili dugotrajno stezanje mišića, grčeve u mišićima, tresenje (tremor), neuobičajene pokrete očiju, nevoljno stezanje mišića, usporene pokrete ili nemir
- neugodni osjeti u nogama (nazivaju se i sindrom nemirnih nogu)
- smetnje govora
- neuobičajeno spori ili brzi otkucaji srca
- blok provodnog sustava srca
- odstupanja u nalazu elektrokardiograma (produljenje QT-interval)
- niski krvni tlak pri ustajanju
- niski krvni tlak
- trnci po jeziku ili u ustima
- otečen ili bolan jezik
- poteškoće s gutanjem
- vrijedovi, afte, crvenilo, oticanje i mjehurići u ustima
- poremećaj spolne funkcije
- neredoviti mjesečni ciklusi

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u najviše 1 na 1000 osoba)

- promjene broja bijelih krvnih stanica
- poteškoće pri izoštravanju vida
- krvni ugrušci u krvnim žilama koje vode do pluća, koji uzrokuju bol u prsima i otežano disanje
- mišićna bolest sa simptomima nerazjašnjenih bolova
- povećanje dojki u muškaraca
- curenje mlijeka ili tekućine iz dojki

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Sycrest

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Sycrest sadrži

- Djelatna tvar je asenapin.
- Jedna Sycrest 5 mg sublingvalna tableta sadrži 5 mg asenapina.
- Jedna Sycrest 10 mg sublingvalna tableta sadrži 10 mg asenapina.
- Točna količina navedena je na Vašem pakiranju lijeka Sycrest.

– Drugi sastojci su želatina i manitol (E421).

Kako Sycrest izgleda i sadržaj pakiranja

Sublingvalne tablete od 5 mg su bijele do gotovo bijele okrugle tablete, s utisnutom oznakom "5" na jednoj strani.

Sublingvalne tablete od 10 mg su bijele do gotovo bijele okrugle tablete, s utisnutom oznakom "10" na jednoj strani.

Sublingvalne tablete dostupne su u blisterima s odvojivom folijom. Blister sadrži 10 tableta. Pakiranje može sadržavati 20, 60 ili 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.