

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 5 mg nyelvvalatti tabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg azenapin nyelvvalatti tablettánként (maleát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvvalatti tabletta

Kerek, fehér vagy törtfehér, nyelvvalatti tabletta, egyik oldalán „5” dombornyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sycrest felnőttek számára javallott, mérsékelt vagy súlyos mániás epizódok kezelésére bipoláris affektív zavar I-es típusában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Sycrest javasolt kezdő adagja monoterápiában naponta kétszer 5 mg. Az egyik adagot reggel, a másik adagot este kell bevenni. Az egyéni klinikai válasz és tolerálhatóság alapján a dózis naponta kétszer 10 mg-ra emelhető. Lásd 5.1 pont. Kombinált kezelés részeként naponta kétszer 5 mg-os kezdő adag javasolt. Az egyén klinikai választától és toleranciájától függően az adag naponta kétszer 10 mg-ra emelhető.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Sycrestet idősekben óvatosan kell alkalmazni. A 65 éves és idősebb betegek esetén korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokat az 5.2 pont tartalmazza.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítására nincs szükség. A 15 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, súlyosan beszűkült veseműködésű betegek esetén nincs tapasztalat az azenapinnal.

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítására nincs szükség. Néhány, mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegnél (Child-Pugh B stádium) az emelkedett azenapin plazmaszint lehetősége nem zárható ki, ezért óvatosság javasolt. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) az azenapin-expozíció 7-szeres emelkedését észlelték. Ezért a Sycrest a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Egy farmakokinetikai vizsgálatot és egy rövid távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatot végeztek mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (10-17 évesek). Ebben a betegcsoportban egy 50 hetes, nyílt, nem kontrollós, extenziós vizsgálatban

kutatták a hosszú távú biztonságosságot. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, az 5.1 és az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A tablettát csak akkor szabad kivenni a buborékcsomagolásból, amikor a beteg készen áll annak bevitelére. A tablettához csak száraz kézzel szabad hozzányúlni. A tablettát nem szabad keresztülnyomni annak csomagolásán. A tabletták csomagolását nem szabad szétvágni vagy széttepedni. A színes fülnél fel kell nyitni, és a tablettát óvatosan ki kell venni belőle. A tablettát nem szabad összetörni.

Az optimális felszívódás biztosítása érdekében a Sycrest nyelvvalatti tablettát a nyelv alá kell helyezni, és hagyni kell teljesen feloldódni. A tabletták a nyelv alatt másodpercek alatt fel fog oldódni. A Sycrest nyelvvalatti tablettát nem szabad összetörni vagy lenyelni. Az alkalmazást követően az evést és az ivást 10 percig kerülni kell.

Más gyógyszerek együttes szedésekor a Sycrestet utolsóként kell bevenni.

A Sycrest-kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek ez az alkalmazási mód nem felel meg, mivel az azenapin biohasznosulása lenyelés esetén alacsony (< 2% orális tabletták esetén).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Dementiával összefüggő psychosisban szenvedő idős betegek

Antipszichotikus anyagokkal kezelt, dementiával összefüggő psychosisban szenvedő idős betegeknél fokozott a halálozás kockázata.

A Sycrest nem engedélyezett a dementiával összefüggő psychosisban szenvedő betegek kezelésére, és alkalmazása ebben a speciális betegcsoportban nem javasolt.

Neurolepticus malignus szindróma

Hyperthermia, izomrigiditás, vegetatív instabilitás, megváltozott tudatállapot és emelkedett szérumban kreatin-foszfokináz-szint által jellemzett neurolepticus malignus szindróma (NMS) kialakulásáról számoltak be az antipszichotikumok, köztük az azenapin alkalmazása esetén is. További klinikai jelei lehetnek még a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és a heveny veseelégtelenség.

Ha egy betegnél a NMS-ra utaló panaszok és tünetek alakulnak ki, akkor a Sycrest adását abba kell hagyni.

Görcsrohamok

Klinikai vizsgálatokban az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként görcsrohamokkal járó esetekről számoltak be. Ezért a Sycrestet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsrohammal járó megbetegedés szerepel, vagy olyan betegségük van, ami görcsrohamokkal társul.

Öngyilkosság

Az öngyilkossági kísérlet lehetősége a pszichotikus kórképek és a bipoláris betegség velejárója, és a nagykockázatú betegek szoros felügyelete a kezelés szükséges része.

Orthostaticus hypotonia

Az azenapin orthostaticus hypotoniát és ájulást idézhet elő, különösen a kezelés korai időszakában, ami feltehetőleg annak α 1-adrenerg antagonisták tulajdonságait tükrözi. Az idős betegek különösen veszélyeztetettek az orthostaticus hypotonia kialakulása vonatkozásában (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatokban a Sycrest-kezelés ideje alatt esetenként ájulásról számoltak be. Idős betegeknél és az ismert szív- és érrendszeri betegségekben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia,

vezetési zavarok), cerebrovascularis kórképben szenvedő vagy olyan állapotban lévő betegeknél, ami a beteget hypotóniára predisponálja (pl. dehydratio és hypovolaemia), a Sycrestet óvatosan kell alkalmazni.

Tardív dyskinesia

A dopamin-receptor antagonistákkal bíró gyógyszerek alkalmazása tardív dyskinesia előidézésével társult, amit főként a nyelv és/vagy az arc ritmusos, önkéntelen mozgásai jellemeznek. Klinikai vizsgálatokban az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként tardív dyskinesiaról számoltak be. Extrapyramidalis tünetek megjelenése a tardív dyskinesia kockázati tényezője. Ha egy Sycrestet szedő betegnél tardív dyskinesia utaló panaszok és tünetek alakulnak ki, akkor mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Hyperprolactinaemia

A Sycrestet kapó betegek egy részénél a prolactin-szint emelkedését észlelték. A klinikai vizsgálatokban néhány, a kóros prolactin-szinttel együtt járó mellékhatásról számoltak be.

QT-távolság

Úgy tűnik, hogy a QT-távolság klinikailag jelentős megnyúlása nem társul az azenapinhoz. Óvatosan kell eljárni, ha a Sycrestet olyan betegnek rendelik, akinek ismert szív- és érrendszeri betegsége van, vagy akinek a családi anamnézisében a QT-távolság megnyúlása szerepel, valamint azoknál, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyek várhatóan megnyújtják a QT-távolságot.

Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként hyperglykaemiáról vagy a már korábban meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be. Az atípusos antipszichotikumok alkalmazása és a glukóz-eltérések közötti összefüggés értékelése a schizophreniás vagy bipoláris zavarban szenvedő betegeknél a diabetes mellitus fokozott háttérkockázatának és a diabetes mellitus előfordulási gyakorisága átlagpopulációban való növekedésének lehetősége miatt bonyolult. A cukorbetegség és a diabetes mellitus kialakulásának kockázati tényezőivel bíró betegek megfelelő klinikai ellenőrzése javasolt.

Dysphagia

Az antipszichotikus-kezeléssel oesophagus motilitási zavar és aspiratio társult. A Sycresttel kezelt betegeknél esetenként dysphagiáról számoltak be.

A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikus gyógyszerkészítményeknek tulajdonított tulajdonság, hogy képesek megszüntetni a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. A klinikai vizsgálatokból az a következtetés vonható le, hogy az azenapinnal összefüggésben nem lép fel klinikailag jelentős testhőmérséklet szabályozási zavar. Kellő elővigyázatosság szükséges, ha a Sycrestet olyan betegeknek rendelik, akiknél olyan állapot fordul majd elő, amely előidézheti a maghőmérséklet emelkedését, mint például a kimerítő testmozgás, extrém hőhatás, antikolinerg hatású gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása vagy dehydratio.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) az azenapin-expozíció a 7-szeresére emelkedik. Ezért a Sycrest az ilyen betegeknek nem javasolt.

Parkinson-kór és Lewy-testes demencia

Az orvosoknak, amikor Parkinson-kóros és Lewy-testes demenciában szenvedő betegeknek Sycrestet rendelnek, az előnyökkel szemben mérlegelniük kell a kockázatokat is, mivel mindkét csoportban fokozott lehet a neurolepticus malignus szindróma kockázata, és fokozott lehet az antipszichotikumokkal szembeni érzékenység is. Ennek a fokozott érzékenységnek az extrapyramidalis tünetek mellett manifesztációja lehet még a zavartság, tompultság és a gyakori elesésekkel járó posturalis instabilitás.

Elesés

Az azenapinnak lehetnek olyan mellékhatásai, mint például somnolentia, orthostaticus hypotonia, szédülés és extrapyramidalis tünetek, amelyek eleséssel járhatnak, és ennek következtében csonttörést vagy egyéb sérülést okozhatnak. Az azenapin felírása előtt mérlegelni kell az elesés kockázatát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ismerve az azenapin központi idegrendszerre gyakorolt elsődleges hatásait (lásd 4.8 pont), elővigyázatosság szükséges, ha azt más, centrálisan ható gyógyszerekkel kombinációban szedik. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a Sycrest szedésének ideje alatt kerüljék az alkoholfogyasztást.

Más gyógyszerek Sycrestre gyakorolt lehetséges hatásai

Az azenapin az UGT1A4 által végzett közvetlen glükuronizáción és a citokróm P450 izoenzimek (főként a CYP1A2) által végzett oxidatív metabolizmuson keresztül ürül. Ezek közül az enzimikus útvonalak közül néhány inhibitorának vagy induktorának az azenapin farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásait vizsgálták, specifikusan a fluvoxamint (CYP1A2-inhibitor), a paroxetint (CYP2D6-inhibitor), az imipramint (CYP1A2/2C19/3A4-inhibitor), a cimetidint (CYP3A4/2D6/1A2-inhibitor), a karbamazepint (CYP3A4/1A2-induktor) és a valproátot (UGT-inhibitor). A fluvoxamin kivételével a kölcsönhatásba lépő gyógyszerek egyike sem okozott az azenapin farmakokinetikájában bekövetkező, jelentős változást.

Egyetlen, 5 mg-os adag azenapin naponta kétszer 25 mg fluvoxaminnal történő együttes alkalmazása során az azenapin AUC-je 29%-kal megemelkedett. A fluvoxamin teljes terápiás dózisa az azenapin plazmakoncentráció várhatóan még magasabb növekedését idézné elő. Ezért az azenapin és a fluvoxamin együttes alkalmazását óvatosan kell végezni.

A Sycrest más gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatásai

A Sycrest α 1-adrenerg antagonistizmusa miatt, orthostaticus hypotoniát indukáló potenciállal (lásd 4.4 pont) fokozhatja bizonyos vérnyomáscsökkentő szerek hatásait.

Az azenapin antagonizálhatja a levodopa és a dopamin-agonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, akkor mindegyik kezelésből a legkisebb hatásos adagot kell rendelni.

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy az azenapin gyengén gátolja a CYP2D6-ot. Az azenapin CYP2D6-gátló hatását vizsgáló klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok az alábbi eredményeket adták:

- Dextrometorfan és azenapin egészséges önkénteseknek történő együttes adását követően a CYP2D6-aktivitás markereként a dextrotran/dextrometorfan (DX/DM) arányt mérték. A naponta kétszer 5 mg azenapin-kezelés a DX/DM-arány 0,43-ra történő, frakcionált csökkenését eredményezte, ami CYP2D6-gátlásra utal. Ugyanabban a vizsgálatban a napi 20 mg paroxetin-kezelés a DX/DM-arányt 0,032-re csökkentette.
- Egy különálló vizsgálatban egyetlen, 75 mg-os adag imipramin és egyetlen 5 mg-os azenapin együttes alkalmazása nem befolyásolta a dezipramin-metabolit (ami egy CYP2D6-szubsztrát) plazmakoncentrációját.
- A naponta kétszer 5 mg azenapin-kezelés ideje alatt egyetlen 20 mg-os paroxetin dózis (ami egy CYP2D6-szubsztrát és -inhibitor) egyidejű alkalmazása 15 egészséges férfi vizsgálati alanynál a paroxetin-expozíció majdnem kétszeres emelkedését eredményezte.

Úgy tűnik, *in vivo* az azenapin a CYP2D6 egyik leggyengébb inhibitora. Azonban az azenapin fokozhatja a paroxetin saját metabolizmusára gyakorolt inhibitoros hatását. Ezért a Sycrestet óvatosan kell olyan gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazni, amelyek a CYP2D6 szubsztrátjai és inhibitorai is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Sycrest terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az azenapin az állatkísérletekben nem volt teratogén. Állatkísérletekben anyai és embriotoxikus hatásokat észleltek (lásd 5.3 pont).

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve a Sycrestet) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Az újszülötteknél beszámoltak izgatottság, hypertonia, hypotonia, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteleket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A Sycrest alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az azenapinnal történő kezelést, és csak akkor, ha a potenciális előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot.

Szoptatás

Az azenapin a laktáció ideje alatt kiválasztódott a patkányok tejébe. Nem ismert, hogy az azenapin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A Sycrest alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A nem klinikai vizsgálatok során a termékenység csökkenését nem észlelték (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azenapin somnolentiát és sedatiót okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy addig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg nem teljesen biztosak benne, hogy a Sycrest-kezelés nincs rájuk hátrányos hatással.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban az azenapin alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett gyógyszer okozta mellékhatás a somnolentia és a szorongás volt. Súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. A gyógyszer okozta egyéb súlyos mellékhatásokat a 4.4 pont tárgyalja részletesen.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az azenapin-kezeléssel járó, gyógyszer okozta mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázat a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatásokon alapul.

Az összes gyógyszer okozta mellékhatás szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerül felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			allergiás reakciók		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		testtömeg-növekedés fokozott étvágy	hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	szorongás				

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	somnolentia	dystonia akathisia dyskinesia parkinsonismus sedatio szédülés dysgeusia	ájulás görcsroham extrapyramidális kórkép dysarthria nyugtalan láb szindróma	neurolepticus malignus szindróma	
Szembetegségek és szemészeti tünetek				accomodációs zavar	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			sinus bradycardia szárblokk QT-megnyúlás az EKG-n sinus tachycardia		
Érbetegségek és tünetek			orthostaticus hypotonia hypotonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				pulmonalis embolia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		oralis hypaesthesia hányinger fokozott nyál-elválasztás	a nyelv feldagadása dysphagia glossodynia oralis paraesthesia szájnyálkahártya laesio (kifekélyesedés, hólyagképződés és gyulladás)		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények					elesés*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomrigiditás		rhabdomyolysis	

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek					újszülöttkori gyógyszer-megvonási tünet (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			szexuális dysfunctio amenorrhoea	gynecomastia galactorrhoea	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság			

* Lásd az „Elesés” című részt, alább.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Extrapyramidalis tünetek

Klinikai vizsgálatokban az azenapinnal kezelt betegeknél az extrapyramidalis tünetek előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a placebóval kezeltéknél (15,4%, illetve 11,0%).

A rövid ideig tartó (6 hetes) schizophrenia vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az azenapinnal kezelt betegeknél az akathisiát illetően egy dózis-válasz összefüggés van, és a parkinsonismust illetően a magasabb dózisoknál egy növekvő trend mutatkozott.

Egy kis farmakokinetikai vizsgálat alapján a gyermekkorú és serdülőkorú betegek az azenapin kezdeti dózisa mellett nagyobb érzékenységet mutattak a dystoniára, amikor a fokozatos dózisémelést nem tartották be (lásd 5.2 pont). A dystonia előfordulása gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban fokozatos dózisémelésnél hasonló volt, mint a felnőtt vizsgálatokban látottak.

Testtömeg-növekedés

A kombinált, rövid és hosszú távú schizophrenia és bipoláris mánia vizsgálatokban felnőtteknél a testtömeg átlagos változása az azenapin esetén 0,8 kg volt. A schizophreniában végzett, rövid ideig tartó vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be (a vizsgálat megkezdésétől a végpontig $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) 5,3% volt az azenapin mellett, a placebo esetén észlelt 2,3%-kal szemben. A bipoláris mániában végzett, rövid ideig tartó, flexibilis dózisu vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be (a vizsgálat megkezdésétől a végpontig $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) 6,5% volt az azenapin mellett, a placebo esetén észlelt 0,6%-kal szemben.

Egy 3 hetes, placebo-kontrollos, randomizált, fix dózisu hatásossági és biztonságossági vizsgálatban 10-17 éves, bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a testtömeg átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől a végpontig a placebo, illetve az azenapin naponta kétszer 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os adagja mellett egyenként 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg és 1,44 kg volt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be ($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a vizsgálat megkezdésétől a 21. napig) az azenapin naponta kétszer 2,5 mg-os adagja mellett 14,1% volt, az azenapin naponta kétszer 5 mg-os adagja mellett 8,9% volt, és az azenapin naponta kétszer 10 mg-os adagja mellett 9,2% volt, összehasonlítva a placebo mellett 1,1%-kal. A hosszú távú extenziós vizsgálatban (50 hetes) a vizsgálati alanyok összesen 34,8%-ánál tapasztaltak klinikailag szignifikáns testtömeg-növekedést (azaz $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a

végpontig). Az összesített átlagos (standard deviation, SD) testtömeg-növekedés a vizsgálat végpontjáig 3,5 (5,76) kg volt.

Orthostaticus hypotonia

Az orthostaticus hypotonia előfordulása idős egyéneknél 4,1% volt, összehasonlítva a kombinált 2-es és 3-as fázisú vizsgálatok populációjában mért 0,3%-kal.

Elesés

Elesés fordulhat elő egy vagy több nemkívánatos esemény következményeként, amelyek a következők lehetnek: somnolentia, orthostaticus hypotonia, szédülés, extrapyramidalis tünetek.

Májenzimek

A hepaticus transzaminázok, az alanin-transzferáz (ALT) és az aszpartát-transzferáz (AST) átmeneti, tünetmentes emelkedését gyakran észlelték, különösen a kezelés korai időszakában.

Egyéb leletek

Az azenapinnal kezelt betegeknél cerebrovasculáris eseményekről számoltak be, de nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy ezek előfordulási gyakorisága bármennyivel is magasabb lenne, mint ami a 18 és 65 év közötti felnőttek esetén várható.

Az azenapin anaestheticus tulajdonságokkal rendelkezik. Közvetlenül az alkalmazás után orális hypaesthesia és orális paraesthesia alakulhat ki, ami rendszerint 1 órán belül megszűnik.

A forgalomba hozatalt követően azenapinnal kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek, beleértve az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat, az angiooedemát, a nyelv és a garat feldagadását (pharyngealis oedema).

Gyermekek és serdülők

Az azenapin gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek kezelésére nem javallott (lásd 4.2 pont).

A gyermekgyógyászati bipoláris és skizofrénia vizsgálatban azonosított klinikailag jelentős mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a felnőtt bipoláris és skizofrénia vizsgálatokban figyeltek meg.

A bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$ és a placebo mértékének legalább kétszerese) a somnolentia, sedatio, szédülés, dysgeusia, orális hypaesthesia, orális paraesthesia, hányinger, fokozott étvágy, fáradtság és a testtömeg-növekedés volt (lásd fent, *Testtömeg-növekedés*).

A skizofréniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$ és a placebo mértékének legalább kétszerese) a somnolentia, sedatio, akathisia, szédülés és orális hypaesthesia volt. Statisztikailag jelentősen magasabb volt azon betegek incidenciája, akiknél $\geq 7\%$ testtömeg-növekedés következett be (a kiindulási állapottól a végpontig), a naponta kétszer 2,5 mg (9,5%) Sycrestet és a naponta kétszer 5 mg (13,1%) Sycrestet kapó betegeknél, a placebohoz (3,1%) képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladozás

Az azenapin programban néhány túladozási esetet jelentettek. A jelentett, becsült dózisok 15 mg és 400 mg között voltak. A legtöbb esetben nem volt biztos, hogy az azenapint sublingualisan vették be. A kezeléssel összefüggő mellékhatások közé tartozott az agitatio és confusio, az akathisia, az

orofaciális dystonia, a sedatio, valamint az EKG tünetmentes elváltozásai (bradycardia, supraventricularis komplexumok, lassult intraventricularis vezetés).

A Sycrest túladagolás kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre specifikus információ. A Sycrestnek nincs specifikus antidotuma.

Gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a túladagolás több gyógyszerrel történt. A lehetséges arrhythmiai kimutatása érdekében cardiovascularis monitorozás szükséges, és a túladagolás kezelésének a szupportív kezelésre, a légutak megfelelő oxigenizálásának és a légzésnek a fenntartására, valamint a tünetek ellátására kell irányulnia. A hypotoniát és a keringés-összeomlást megfelelő intézkedésekkel, például intravénás folyadékokkal és/vagy sympathomimeticus szerekkel kell kezelni (epinefrin és dopamin nem alkalmazható, mivel a béta stimuláció a Sycrest indukálta alfa-blokádban ronthatja a hypotoniát). Súlyos extrapyramidalis tünetek esetén anticholinerg gyógyszereket kell adni. Felépüléséig a beteg szoros orvosi felügyelete és ellenőrzése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Psycholepticumok, antipsychoticumok, ATC kód: N05AH05

Hatásmechanizmus

Az azenapin hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Receptor farmakológiája alapján azonban az azenapin a hatásosságát feltehetően a D2- és 5-HT_{2A}-receptorokra gyakorolt kombinált antagonist hatásának köszönheti. Az azenapin klinikai hatásosságához hozzájárulhat még a más receptorokra, így például az 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃, valamint az α ₂-adrenerg receptorokra gyakorolt hatás is.

Farmakodinámiás hatások

Az azenapin nagy affinitást mutat a szerotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ és 5-HT₇-receptorokhoz, a dopamin D₂, D₃, D₄ és D₁-receptorokhoz, α ₁ és α ₂-adrenerg-receptorokhoz és hisztamin H₁-receptorokhoz, és mérsékelt affinitást a H₂-receptorokhoz. *In vitro* vizsgálatokban az azenapin ezeken a receptorokon, mint antagonist működik. Az azenapinnak nincs értékelhető affinitása a muszkarin kolinerg-receptorokhoz.

Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosság bipoláris I. zavarban

Az azenapin kezelésben mutatott hatásosságát két, hasonló tervezetű, 3 hetes, randomizált, kettős-vak, flexibilis dóziszú, placebo- és aktív-kontrollos (olanzapin), monoterápiával végzett vizsgálatban értékelték, amelybe sorrendben 488, illetve 489, olyan beteget vontak be, akik DSM IV mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedtek, psychoticus jellemzőkkel vagy azok nélkül. Minden beteg megfelelt a Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének 4. kiadásában (DSM-IV) az aktuális mániás (DSM-IV 296.4x) vagy kevert (DSM-IV 296.6x) epizódú bipoláris I. zavar diagnosztikai jellemzőinek és a Young-féle mánia osztályozási skála (Young Mania Rating Scale - YMRS) szerint pontszámuk a szűrés alatt és a vizsgálat megkezdésekor ≥ 20 volt. A gyors ciklusú betegségben szenvedőket kizárták ezekből a vizsgálatokból. Az azenapin 3 hét alatt a placebohoz viszonyítva hatásosabban csökkentette a mániás tüneteket. Az YMRS-ben [Young-féle mánia osztályozási skála] a vizsgálat megkezdésétől a végpontig bekövetkezett változás pontbecslései [95%-os CI] a két vizsgálat során alkalmazott LOCF-analízis szerint a következők voltak: -11,5 [-13,0, -10,0] az azenapin esetén, szemben a placebo esetén észlelt -7,8-del [-10,0, -5,6], és -10,8 [-12,3, -9,3] az azenapin esetén, szemben a placebo esetén észlelt -5,5-del [-7,5, -3,5]. A statisztikailag szignifikáns különbség a placebo és az azenapin között már a 2. napon látszott.

A két kulcsfontosságú 3 hetes vizsgálat betegeit további 9 hetes extenziós vizsgálatban tanulmányozták. A 12 hetes randomizált kezelést követően ebben a vizsgálatban az epizód során a hatás fennmaradása mutatkozott.

Egy 367, akut mániás vagy kevert epizódú, bipoláris I. zavarban szenvedő beteg bevonásával végzett kettős-vak, fix dóziszú, párhuzamos csoportú, 3 hetes placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 126 beteg kapott placebót, 122 beteg kapott naponta kétszer 5 mg azenapint és 119 beteg kapott naponta kétszer 10 mg azenapint, teljesült az elsődleges hatásossági hipotézis. Mindkét azenapin dózis (naponta kétszer 5 mg és naponta kétszer 10 mg) hatásosabb volt a placebónál, és az Y-MRS összpontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 21. napon a placebohoz képest. Egy, az összes kezelt beteget magába foglaló Last Observation Carried Forward-analízis alapján a legkisebb négyzetek (LS) módszerével meghatározott, a naponta kétszer 10 mg azenapin és a placebo Y-MRS összpontszám kiindulási értékéhez viszonyított, a 21. napig bekövetkezett átlagos változása közötti különbség -3,1 pont volt (95% CI [-5,7, -0,5]; p-érték = 0,0183). A vizsgálat megkezdésétől a 21. napig az Y-MRS összpontszámában bekövetkezett, a legkisebb négyzetek módszerével meghatározott átlagos változás különbsége a naponta kétszer 10 mg azenapin és a placebo között -3,0 pont volt (95% CI [-5,6, -0,4]; p-érték = 0,0244). Az azenapin és a placebo közötti statisztikailag szignifikáns különbség már a 2. napon látszott. Ebben a rövid ideig tartó, fix dóziszú kontrollos vizsgálatban nincs bizonyíték arra, hogy a naponta kétszer 10 mg-os adag a naponta kétszer 5 mg-os adaghoz képest további előnnyel jár.

Egy 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelybe 326 olyan beteget vontak be, akik mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedtek, psychoticus jellemzőkkel vagy azok nélkül, és akik terápiás szérumszint mellett részben nem reagáltak a 2 hetes lítium- vagy valproát monoterápiára, az azenapinnal, mint adjuváns kezeléssel történő kiegészítés a lítium vagy a valproát monoterápiához képest fokozott hatásosságot eredményezett a mániás tünetek csökkenése tekintetében a 3. héten (az YMRS-ben a vizsgálat megkezdésétől a végpontig bekövetkezett változás pontbecslésére [95%-os CI] alkalmazott LOCF-analízis szerint ez -10,3 [-11,9, -8,8] volt az azenapin és -7,9 [-9,4, -6,4] volt a placebo esetén) és a 12. héten (-12,7 [-14,5, -10,9] volt az azenapin és -9,3 [-11,8, -7,6] volt a placebo esetén).

Gyermekek és serdülők

Az azenapin gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek kezelésére nem javallott (lásd 4.2 pont).

A Sycrest biztonságosságát és hatásosságát 403, bipoláris I zavarban szenvedő gyermekgyógyászati betegnél vizsgálták, akik egy egyszeri, 3 hetes, placebo-kontrollos, kettős-vak vizsgálatban vettek részt, akik közül 302 beteg naponta kétszer 2,5 mg–10 mg fix dóziszú Sycrestet kapott. A vizsgálati eredmények alapján a Sycrest mindhárom dózisa mellett statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű összpontszám javulás volt észlelhető a placebo csoporthoz képest a Young-féle mánia osztályozási skálán (Young Mania Rating Scale (YMRS)) a kiindulási állapottól a 21. napig mérve. Egy 50 hetes, nem kontrollos, nyílt extenziós vizsgálatban a hosszú távú hatásosságot nem tudták igazolni. A gyermekgyógyászati vizsgálatokban azonosított, klinikailag releváns mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőtt vizsgálatokban megfigyeltekhez. A kezelés következtében a testtömeg-növekedés és a plazma-lipidprofil terén fellépő mellékhatások azonban a felnőtt vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknál nagyobb mértékűnek tűntek.

A Sycrest hatásosságát nem igazolták egy 8 hetes, placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált, fix dóziszú vizsgálatban részt vevő, 306, skizofréniában szenvedő serdülő betegnél (12-17 évesek), akik naponta kétszer 2,5 mg és 5 mg dózist kaptak.

A gyermekgyógyászati vizsgálatokat a Sycrest ízesített nyelvvalatti tablettájának alkalmazásával végezték. Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Sycrest vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően bipoláris I. zavarban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Sublingualis alkalmazást követően az azenapin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 0,5-1,5 órán belül kialakul. A sublingualis azenapin abszolút biohasznosulása 5 mg esetén 35%. Ha az azenapint lenyelik, akkor az abszolút biohasznosulása alacsony (az orális tablettá formula esetén < 2%). Víz ivása néhány (2 vagy 5) perccel az azenapin alkalmazást követően az azenapin-expozíció

csökkenését eredményezte (sorrendben 19% és 10%). Ezért az evés és az ivás az alkalmazást követően 10 percig kerülendő (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az azenapin megoszlása gyors, és megoszlási térfogata nagy (megközelítőleg 20-25 l/kg), ami extenzív extravasculáris megoszlást jelez. Az azenapin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (95%), köztük az albuminhoz és az α 1-savas glikoproteinekhez is.

Biotranszformáció

Az azenapin jelentős mértékben metabolizálódik. Az azenapin elsődleges metabolikus útvonalai a közvetlen glükuronidáció (a UGT1A4 mediálja) és a citokróm P450 (főként a CYP1A2, a 2D6 és a 3A4 részvételével) által mediált oxidáció és demetiláció. Egy embereken izotóppal jelölt azenapinnal végzett *in vivo* vizsgálatban a túlnyomó részben a plazmában előforduló, a gyógyszerrel összefüggő vegyület az azenapin N⁺-glükuronid volt, ezen kívül az N-dezmetilazepin, az N-dezmetilazepin N-karbamoil-glükuronid, valamint kisebb mennyiségben a változatlan azenapin. A Sycrest aktivitását elsősorban az anyavegyület adja.

Az azenapin a CYP2D6 gyenge inhibitora. Az azenapin humán hepatocytá-tenyészetben nem indukálja a CYP1A2 vagy a CYP3A4 aktivitását. Az azenapin ezen metabolikus útvonalak ismert inhibitoraival, induktoraival és szubsztrátaival történő együttes alkalmazását számos gyógyszerinterakciós vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az azenapin magas clearance-ű vegyület, melynek clearance-e intravénás alkalmazást követően 52 l/óra. Egy tömegegyensúly vizsgálatban a radioaktív dózis többsége a vizeletből (kb. 50%) és a székletből (kb. 40%) volt visszanyerhető, és csak egy kis mennyiség választódott ki a széklettel változatlan vegyület formájában (5-16%). Egy kezdeti és felgyorsult megoszlási fázist követően az azenapin terminális felezési ideje megközelítőleg 24 óra.

Linearitás/non-linearitás

Az adag naponta kétszer 5 mg-ról 10 mg-ra történő emelése (kétszeres emelés) mind az expozíció, mind pedig a maximális koncentráció mértékének a lineárisnál kisebb mértékű (1,7-szeres) növekedését eredményezi. A sublingualis alkalmazást követően a C_{max}-nak és az AUC-nek a dózissal arányosnál kisebb mértékű emelkedése vélhetően a szájnyálkahártya korlátozott abszorpciós kapacitásának tulajdonítható.

A napi kétszeri adagolás során a dinamikus egyensúlyi állapot 3 napon belül kialakul. Összességében az azenapin dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikája az egyszeri adagolás farmakokinetikájához hasonló.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Beszűkült májműködés

Az azenapin farmakokinetikája az enyhe (Child-Pugh A stádiumú) vagy a közepes mértékben (Child-Pugh B stádiumú) beszűkült májműködésű betegeknél a normál májműködésű egyénekéhez hasonló volt. Súlyosan (Child-Pugh C stádiumú) beszűkült májműködésű betegeknél az azenapin-expozíció 7-szeres emelkedését észlelték (lásd 4.2 pont).

Beszűkült veseműködés

Egyetlen 5 mg-os azenapin adag adása után az azenapin farmakokinetikája a különböző fokú vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű egyénekénél hasonló volt.

A 15 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, súlyosan beszűkült veseműködésű betegek esetén nincs tapasztalat az azenapinnal.

Idősek

Idős betegeknél (65 és 85 éves kor között) az azenapin-expozíció megközelítőleg 30%-kal magasabb, mint a felnőtteknél.

Gyermekek és serdülők

Egy farmakokinetikai vizsgálatban az ízesített nyelv alatt tabletták naponta kétszer 5 mg-os dózisszint mellett alkalmazásánál az azenapin farmakokinetikája serdülő betegeknél (a 12-17 éves életkort beleértve) hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Serdülőknél a naponta kétszer 10 mg-os adag a naponta kétszer 5 mg-os dózishoz képest nem járt fokozott expozícióval.

Egy másik farmakokinetikai vizsgálatban az ízesített nyelv alatt tabletták naponta kétszer 10 mg-os adagja gyermekeknél és serdülőknél (10-17 éves életkort beleértve) megközelítőleg dózisarányos növekedést eredményezett az azenapin expozícióban a naponta kétszer 5 mg-os adaghoz képest.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai analízis nem talált bizonyítékot arra, hogy az azenapin farmakokinetikájában a nemmel összefüggő különbség lenne.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai analízis nem talált a rassznak az azenapin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását.

Dohányzás

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a dohányzás, ami indukálja a CYP1A2-t, nincs hatással az azenapin clearance-ére. Egy specifikusan arra irányuló vizsgálatban az egyetlen, 5 mg-os sublingualis adag alkalmazása közbeni dohányzás nem volt hatással az azenapin farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányon és kutyán végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok elsősorban dózislimitáló farmakológiai hatásokat, például sedatiót mutattak. Ezen kívül az emlőmirigyre gyakorolt prolaktin-mediálta hatásokat és oestrus ciklus zavarokat észleltek. Kutyáknál a magas *per os* dózisok hepatotoxicitást okoztak, amit krónikus intravénás adagolást követően nem észleltek. Az azenapinnak van némi affinitása a melanin-tartalmú szövetekhez. Azonban ennek *in vitro* vizsgálatok az nem okozott fototoxicitást. Emellett krónikus azenapin-kezelést kapott kutyák szemének kórszöveti vizsgálata nem jelzett semmilyen, ocularis toxicitásra utaló jelet, ami a fototoxikus kockázat hiányát igazolja. Az azenapin egy vizsgálati sorozatban nem volt genotoxikus. Patkányokon és egereken végzett subcutan karcinogenitási vizsgálatokban nem észlelték a tumorok előfordulási gyakoriságának növekedését. A nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Az azenapin patkányoknál nem károsította a fertilitást, és patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén. Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban embriotoxicitást észleltek. Az azenapin enyhe anyai toxicitást okozott, és csekély mértékben késleltette a magzati csontváz fejlődését. Az organogenesis időszaka alatt vemhes nyulaknak történő *per os* adását követően az azenapin magas, naponta kétszer 15 mg•kg⁻¹-os dózisban hátrányosan befolyásolta a testtömeget. Emellett az adag mellett a magzati testtömeg csökkent. Ha az azenapint vemhes nyulaknak intravénásan adták, embriotoxicitásra utaló jeleket nem észleltek. Patkányoknál az organogenesis vagy a gesztáció teljes időszaka alatt *per os* vagy intravénás adást követően embryofoetális-toxicitást (fokozott post-implantációs veszteséget, csökkent magzati testtömeget és elhúzódozó ossificatiót) észleltek. A gesztáció és a laktáció ideje alatt kezelt nőtény patkányok utódainál fokozott neonatalis mortalitást észleltek. Egy nevelőszülővel végzett keresztezett vizsgálatból azt a következtetést vonták le, hogy az azenapin indukálta peri- és postnatalis veszteséget inkább a kölykök károsodása, semmint az anyaállat gondoskodási magatartásának megváltozása okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Zselatin
Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Felnyitható alumínium/alumínium buboréksomagolás kartondobozban, ami 20, 60 vagy 100 nyelválatti tablettát tartalmaz kartondobozonként.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. szeptember 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. május 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 10 mg nyelvvalatti tablettá

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg azenapin nyelvvalatti tablettánként (maleát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Nyelvvalatti tablettá

Kerek, fehér vagy törtfehér, nyelvvalatti tablettá, egyik oldalán „10” dombornyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Sycrest felnőttek számára javallott, mérsékelt vagy súlyos mániás epizódok kezelésére bipoláris affektív zavar I-es típusában.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Sycrest javasolt kezdő adagja monoterápiában naponta kétszer 5 mg. Az egyik adagot reggel, a másik adagot este kell bevenni. Az az egyéni klinikai válasz és tolerálhatóság alapján a dózis naponta kétszer 10 mg-ra emelhető. Lásd 5.1 pont. Kombinált kezelés részeként naponta kétszer 5 mg-os kezdő adag javasolt. Az egyén klinikai választától és toleranciájától függően az adag naponta kétszer 10 mg-ra emelhető.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A Sycrestet idősekben óvatosan kell alkalmazni. A 65 éves és idősebb betegek esetén korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló farmakokinetikai adatokat az 5.2 pont tartalmazza.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítására nincs szükség. A 15 ml/perc-nél alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, súlyosan beszűkült veseműködésű betegek esetén nincs tapasztalat az azenapinnal.

Májkárosodás

Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítására nincs szükség. Néhány, mérsékelt májkárosodásban szenvedő betegnél (Child-Pugh B stádium) az emelkedett azenapin plazmaszint lehetősége nem zárható ki, ezért óvatosság javasolt. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) az azenapin-expozíció 7-szeres emelkedését észlelték. Ezért a Sycrest a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

Egy farmakokinetikai vizsgálatot és egy rövid távú hatásossági és biztonságossági vizsgálatot végeztek mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (10-17 évesek). Ebben a betegcsoportban egy 50 hetes, nyílt, nem kontrollós, extenziós vizsgálatban kutatták a hosszú távú biztonságosságot. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, az 5.1 és az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Az alkalmazás módja

A tablettát csak akkor szabad kivenni a buboréksomagolásból, amikor a beteg készen áll annak bevitelére. A tablettához csak száraz kézzel szabad hozzányúlni. A tablettát nem szabad keresztülnyomni annak csomagolásán. A tablettát csomagolását nem szabad szétvágni vagy szétépíteni. A színes fülnél fel kell nyitni, és a tablettát óvatosan ki kell venni belőle. A tablettát nem szabad összetörni.

Az optimális felszívódás biztosítása érdekében a Sycrest nyelvvalatti tablettát a nyelv alá kell helyezni, és hagyni kell teljesen feloldódni. A tablettát a nyelv alá másodperceken belül fel fog oldódni. A Sycrest nyelvvalatti tablettát nem szabad összerágni vagy lenyelni. Az alkalmazást követően az evést és az ivást 10 percig kerülni kell.

Más gyógyszerek együttes szedésekor a Sycrestet utolsónak kell bevenni.

A Sycrest-kezelés nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek ez az alkalmazási mód nem felel meg, mivel az azenapin biohasznosulása lenyelés esetén alacsony (< 2% belsőleges tablettát estén).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Dementiával összefüggő psychosisban szenvedő idős betegek

Antipszichotikus anyagokkal kezelt, dementiával összefüggő psychosisban szenvedő idős betegeknél fokozott a halálozás kockázata.

A Sycrest nem engedélyezett a dementiával összefüggő psychosisban szenvedő betegek kezelésére, és alkalmazása ebben a speciális betegcsoportban nem javasolt.

Neurolepticus malignus szindróma

Hyperthermia, izomrigiditás, vegetatív instabilitás, megváltozott tudatállapot és emelkedett szérumszintű kreatin-foszfokináz-szint által jellemzett neurolepticus malignus szindróma (NMS) kialakulásáról számoltak be az antipszichotikumok, köztük az azenapin alkalmazása esetén is. További klinikai jelei lehetnek még a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és a heveny veseelégtelenség.

Ha egy betegnél a NMS-ra utaló panaszok és tünetek alakulnak ki, akkor a Sycrest adását abba kell hagyni.

Görcsrohamok

Klinikai vizsgálatokban az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként görcsrohamokkal járó esetekről számoltak be. Ezért a Sycrestet óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek az anamnézisében görcsrohammal járó megbetegedés szerepel, vagy olyan betegsége van, ami görcsrohamokkal társul.

Öngyilkosság

Az öngyilkossági kísérlet lehetősége a pszichotikus kórképek és a bipoláris betegség velejárója, és a nagykockázatú betegek szoros felügyelete a kezelés szükséges része.

Orthostaticus hypotonia

Az azenapin orthostaticus hypotoniát és ájulást idézhet elő, különösen a kezelés korai időszakában, ami feltehetőleg annak $\alpha 1$ -adrenerg antagonistá tulajdonságait tükrözi. Az idős betegek különösen veszélyeztetettek az orthostaticus hypotonia kialakulása vonatkozásában (lásd 4.8 pont). Klinikai vizsgálatokban a Sycrest-kezelés ideje alatt esetenként ájulásról számoltak be. Idős betegeknek és az ismert szív- és érrendszeri betegségben (pl. szívelégtelenség, myocardialis infarctus vagy ischaemia, vezetési zavarok), cerebrovascularis kórképben szenvedő vagy olyan állapotban lévő betegeknek, ami a beteget hypotoniára predispónálja (pl. dehydratio és hypovolaemia), a Sycrestet óvatosan kell alkalmazni.

Tardiv dyskinesia

A dopamin-receptor antagonistá tulajdonságokkal bíró gyógyszerek alkalmazása tardiv dyskinesia előidézésével társult, amit főként a nyelv és/vagy az arc ritmusos, önkéntelen mozgásai jellemeznek. Klinikai vizsgálatokban az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként tardiv dyskinesiaról számoltak be. Extrapyramidalis tünetek megjelenése a tardiv dyskinesia kockázati tényezője. Ha egy Sycrestet szedő betegnél tardiv dyskinesiára utaló panaszok és tünetek alakulnak ki, akkor mérlegelni kell a kezelés abbahagyását.

Hyperprolactinaemia

A Sycrestet kapó betegek egy részénél a prolactin-szint emelkedését észlelték. A klinikai vizsgálatokban néhány, a kóros prolactin-szinttel együtt járó mellékhatásról számoltak be.

QT-távolság

Úgy tűnik, hogy a QT-távolság klinikailag jelentős megnyúlása nem társul az azenapinhoz. Óvatosan kell eljárni, ha a Sycrestet olyan betegnek rendelik, akinek ismert szív- és érrendszeri betegsége van, vagy akinek a családi anamnézisében a QT-távolság megnyúlása szerepel, valamint azoknál, akik egyidejűleg olyan gyógyszereket szednek, amelyek várhatóan megnyújtják a QT-távolságot.

Hyperglykaemia és diabetes mellitus

Az azenapin-kezelés ideje alatt esetenként hyperglykaemiáról vagy a már korábban meglévő diabetes súlyosbodásáról számoltak be. Az atípusos antipszichotikumok alkalmazása és a glukóz-eltérések közötti összefüggés értékelése a schizophreniás vagy bipoláris zavarban szenvedő betegeknek a diabetes mellitus fokozott háttérkockázatának és a diabetes mellitus előfordulási gyakorisága átlagpopulációban való növekedésének lehetősége miatt bonyolult. A cukorbetegség és a diabetes mellitus kialakulásának kockázati tényezőivel bíró betegek megfelelő klinikai ellenőrzése javasolt.

Dysphagia

Az antipszichotikus-kezeléssel oesophagus motilitási zavar és aspiratio társult. A Sycresttel kezelt betegeknek esetenként dysphagiáról számoltak be.

A testhőmérséklet szabályozása

Az antipszichotikus gyógyszerkészítményeknek tulajdonított tulajdonság, hogy képesek megszüntetni a szervezet maghőmérséklet-csökkentő képességét. A klinikai vizsgálatokból az a következtetés vonható le, hogy az azenapinnal összefüggésben nem lép fel klinikailag jelentős testhőmérséklet szabályozási zavar. Kellő elővigyázatosság szükséges, ha a Sycrestet olyan betegeknek rendelik, akiknél olyan állapot fordul majd elő, amely előidézheti a maghőmérséklet emelkedését, mint például a kimerítő testmozgás, extrém hőhatás, antikolinerg hatású gyógyszerkészítmények egyidejű alkalmazása vagy dehydratio.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh C stádium) az azenapin-expozíció a 7-szeresére emelkedik. Ezért a Sycrest az ilyen betegeknek nem javasolt.

Parkinson-kór és Lewy-testes dementia

Az orvosoknak, amikor Parkinson-kóros és Lewy-testes dementiában szenvedő betegeknek Sycrestet rendelnek, az előnyökkel szemben mérlegelniük kell a kockázatokat is, mivel mindkét csoportban fokozott lehet a neurolepticus malignus szindróma kockázata, és fokozott lehet az antipszichotikumokkal szembeni érzékenység is. Ennek a fokozott érzékenységnek az

extrapyramidalis tünetek mellett manifesztációja lehet még a zavartság, tompultság és a gyakori elesésekkel járó posturalis instabilitás.

Elesés

Az azenapinnak lehetnek olyan mellékhatásai, mint például somnolentia, orthostaticus hypotonia, szédülés és extrapyramidalis tünetek, amelyek eleséssel járhatnak, és ennek következtében csonttörést vagy egyéb sérülést okozhatnak. Az azenapin felírása előtt mérlegelni kell az elesés kockázatát.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ismerve az azenapin központi idegrendszerre gyakorolt elsődleges hatásait (lásd 4.8 pont), elővigyázatosság szükséges, ha azt más, centrálisan ható gyógyszerekkel kombinációban szedik. A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a Sycrest szedésének ideje alatt kerüljék az alkoholfogyasztást.

Más gyógyszerek Sycrestre gyakorolt lehetséges hatásai

Az azenapin az UGT1A4 által végzett közvetlen glükuronizáción és a citokróm P450 izoenzimek (főként a CYP1A2) által végzett oxidatív metabolizmuson keresztül ürül. Ezek közül az enzimatisz utvonalaak közül néhány inhibitorának vagy induktorának az azenapin farmakokinetikájára gyakorolt potenciális hatásait vizsgálták, specifikusan a fluvoxamint (CYP1A2-inhibitor), a paroxetint (CYP2D6-inhibitor), az imipramint (CYP1A2/2C19/3A4-inhibitor), a cimetidint (CYP3A4/2D6/1A2-inhibitor), a karbamazepint (CYP3A4/1A2-induktor) és a valproátot (UGT-inhibitor). A fluvoxamin kivételével a kölsönhatásba lépő gyógyszerek egyike sem okozott az azenapin farmakokinetikájában bekövetkező, jelentős változást.

Egyetlen, 5 mg-os adag azenapin naponta kétszer 25 mg fluvoxaminnal történő együttes alkalmazása során az azenapin AUC-je 29%-kal megemelkedett. A fluvoxamin teljes terápiás dózisa az azenapin plazmakoncentráció várhatóan még magasabb növekedését idézné elő. Ezért az azenapin és a fluvoxamin együttes alkalmazását óvatosan kell végezni.

A Sycrest más gyógyszerekre gyakorolt lehetséges hatásai

A Sycrest α 1-adrenerg antagonistizmusa miatt, orthostaticus hypotoniát indukáló potenciállal (lásd 4.4 pont) fokozhatja bizonyos vérnyomáscsökkentő szerek hatásait.

Az azenapin antagonizálhatja a levodopa és a dopamin-agonisták hatását. Ha ezt a kombinációt szükségesnek ítélik, akkor mindegyik kezelésből a legkisebb hatásos adagot kell rendelni.

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy az azenapin gyengén gátolja a CYP2D6-ot. Az azenapin CYP2D6-gátló hatását vizsgáló klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok az alábbi eredményeket adták:

- Dextrometorfan és azenapin egészséges önkénteseknek történő együttes adását követően a CYP2D6-aktivitás markereként a dextrometorfan/dextrometorfan (DX/DM) arányt mérték. A naponta kétszer 5 mg azenapin-kezelés a DX/DM-arány 0,43-ra történő, frakcionált csökkenését eredményezte, ami CYP2D6-gátlásra utal. Ugyanabban a vizsgálatban a napi 20 mg paroxetin-kezelés a DX/DM-arányt 0,032-re csökkentette.
- Egy különálló vizsgálatban egyetlen, 75 mg-os adag imipramin és egyetlen 5 mg-os azenapin együttes alkalmazása nem befolyásolta a dezipramin-metabolit (ami egy CYP2D6-szubsztrát) plazmakoncentrációját.
- A naponta kétszer 5 mg azenapin-kezelés ideje alatt egyetlen 20 mg-os paroxetin dózis (ami egy CYP2D6-szubsztrát és -inhibitor) egyidejű alkalmazása 15 egészséges férfi vizsgálati alanynál a paroxetin-expozíció majdnem kétszeres emelkedését eredményezte.

Úgy tűnik, *in vivo* az azenapin a CYP2D6 egyik leggyengébb inhibitora. Azonban az azenapin fokozhatja a paroxetin saját metabolizmusára gyakorolt inhibitoros hatását.

Ezért a Sycrestet óvatosan kell az olyan gyógyszerekkel egyidejűleg alkalmazni, amelyek a CYP2D6 szubsztrátjai és inhibitorai is.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Sycrest terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ. Az azenapin az állatkísérletekben nem volt teratogén. Állatkísérletekben anyai és embriotoxikus hatásokat észleltek (lásd 5.3 pont).

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok szedésének (beleértve a Sycrestet) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Újszülötteknél beszámoltak izgatottság, hypertonia, hypotonia, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezért az újszülötteket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

A Sycrest alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi az azenapinnal történő kezelést, és csak akkor, ha a potenciális előnyök meghaladják a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot.

Szoptatás

Az azenapin a laktáció ideje alatt kiválasztódott a patkányok tejébe. Nem ismert, hogy az azenapin vagy annak metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A Sycrest alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A nem klinikai vizsgálatok során a termékenység csökkenését nem észlelték (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az azenapin somnolentiát és sedatiót okozhat. Ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy addig ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket, amíg nem teljesen biztosak benne, hogy a Sycrest-kezelés nincs rájuk hátrányos hatással.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatokban az azenapin alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett gyógyszer okozta mellékhatás a somnolentia és a szorongás volt. Súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek. A gyógyszer okozta egyéb súlyos mellékhatásokat a 4.4 pont tárgyalja részletesen.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az azenapin-kezeléssel járó, gyógyszer okozta mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbi táblázat tartalmazza. A táblázat a klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal után jelentett mellékhatásokon alapul.

Az összes gyógyszer okozta mellékhatás szervrendszeri és gyakorisági kategóriánként kerül felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) és nem ismert (nem értékelhető a rendelkezésre álló adatokból). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				neutropenia	

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek			allergiás reakciók		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		testtömeg-növekedés fokozott étvágy	hyperglykaemia		
Pszichiátriai kórképek	szorongás				
Idegrendszeri betegségek és tünetek	somnolentia	dystonia akathisia dyskinesia parkinsonismus sedatio szédülés dysgeusia	ájulás görcsroham extrapyramidális kórkép dysarthria nyugtalan láb szindróma	neurolepticus malignus szindróma	
Szembetegségek és szemészeti tünetek				accomodációs zavar	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			sinus bradycardia szárblokk QT-megnyúlás az EKG-n sinus tachycardia		
Érbetegségek és tünetek			orthostaticus hypotonia hypotonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				pulmonalis embolia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		oralis hypaesthesia hányinger fokozott nyál-elválasztás	a nyelv feldagadása dysphagia glossodynia oralis paraesthesia szájnyálkahártya laesio (kifekélyesedés, hólyagképződés és gyulladás)		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint			
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények					elesés*

Szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		izomrigiditás		rhabdomyolysis	
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek					újszülöttkori gyógyszer-megvonási tünet (lásd 4.6 pont)
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			szexuális dysfunctio amenorrhoea	gynecomastia galactorrhoea	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság			

* Lásd az „Elesés” című részt, alább.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Extrapyramidalis tünetek

Klinikai vizsgálatokban az azenapinnal kezelt betegeknel az extrapyramidalis tünetek előfordulási gyakorisága magasabb volt, mint a placebóval kezeltéknél (15,4%, illetve 11,0%).

A rövid ideig tartó (6 hetes) schizofrenia vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy az azenapinnal kezelt betegeknel az akathisiát illetően egy dózis-válasz összefüggés van, és a parkinsonismust illetően a magasabb dózisoknál egy növekvő trend mutatkozott.

Egy kis farmakokinetikai vizsgálat alapján a gyermekkorú és serdülőkorú betegek az azenapin kezdeti dózisa mellett nagyobb érzékenységet mutattak a dystoniára, amikor a fokozatos dózisemelést nem tartották be (lásd 5.2 pont). A dystonia előfordulása gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokban fokozatos dózisemeléskor hasonló volt, mint a felnőtt vizsgálatokban látottak.

Testtömeg-növekedés

A kombinált, rövid és hosszú távú schizofrenia és bipoláris mánia vizsgálatokban felnőtteknél a testtömeg átlagos változása az azenapin esetén 0,8 kg volt. A schizofreniában végzett, rövid ideig tartó vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be (a vizsgálat megkezdésétől a végpontig $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) 5,3% volt az azenapin mellett, a placebo esetén észlelt 2,3%-kal szemben. A bipoláris mániában végzett, rövid ideig tartó, flexibilis dózisu vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be (a vizsgálat megkezdésétől a végpontig $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés) 6,5% volt az azenapin mellett, a placebo esetén észlelt 0,6%-kal szemben.

Egy 3 hetes, placebo-kontrollos, randomizált, fix dózisu hatásossági és biztonságossági vizsgálatban 10-17 éves, bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekeknel és serdülőknél a testtömeg átlagos változása a vizsgálat megkezdésétől a végpontig a placebo, illetve az azenapin naponta kétszer 2,5 mg-os, 5 mg-os és 10 mg-os adagja mellett egyenként 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg és 1,44 kg volt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél klinikailag jelentős testtömeg-növekedés következett be

($\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a vizsgálat megkezdésétől a 21. napig) az azenapin naponta kétszer 2,5 mg-os adagja mellett 14,1% volt, az azenapin naponta kétszer 5 mg-os adagja mellett 8,9% volt, és az azenapin naponta kétszer 10 mg-os adagja mellett 9,2% volt, összehasonlítva a placebo melletti 1,1%-kal. A hosszú távú extenziós vizsgálatban (50 hetes) a vizsgálati alanyok összesen 34,8%-ánál tapasztaltak klinikailag szignifikáns testtömeg-növekedést (azaz $\geq 7\%$ -os testtömeg-növekedés a végpontig). Az összesített átlagos (standard deviation, SD) testtömeg-növekedés a vizsgálat végpontjáig 3,5 (5,76) kg volt.

Orthostaticus hypotonia

Az orthostaticus hypotonia előfordulása idős egyéneknél 4,1% volt, összehasonlítva a kombinált 2-es és 3-as fázisú vizsgálatok populációjában mért 0,3%-kal.

Elesés

Elesés fordulhat elő egy vagy több nemkívánatos esemény következményeként, amelyek a következők lehetnek: somnolentia, orthostaticus hypotonia, szédülés, extrapyramidalis tünetek.

Májenzimek

A hepaticus transzaminázok, az alanin-transzferáz (ALT) és az aszpartát-transzferáz (AST) átmeneti, tünetmentes emelkedését gyakran észlelték, különösen a kezelés korai időszakában.

Egyéb leletek

Az azenapinnal kezelt betegeknél cerebrovasculáris eseményekről számoltak be, de nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy ezek előfordulási gyakorisága bármennyivel is magasabb lenne, mint ami a 18 és 65 év közötti felnőttek esetén várható.

Az azenapin anaestheticus tulajdonságokkal rendelkezik. Közvetlenül az alkalmazás után orális hypaesthesia és orális paraesthesia alakulhat ki, ami rendszerint 1 órán belül megszűnik.

A forgalomba hozatalt követően azenapinnal kezelt betegeknél súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek, beleértve az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciókat, az angiooedemát, a nyelv és a garat feldagadását (pharyngealis oedema).

Gyermekek és serdülők

Az azenapin gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek kezelésére nem javallott (lásd 4.2 pont).

A gyermekgyógyászati bipoláris és skizofrénia vizsgálatban azonosított klinikailag jelentős mellékhatások hasonlóak voltak azokhoz, melyeket a felnőtt bipoláris és skizofrénia vizsgálatokban figyeltek meg.

A bipoláris I. zavarban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$ és a placebo mértékének legalább kétszerese) a somnolentia, sedatio, szédülés, dysgeusia, orális hypaesthesia, orális paraesthesia, hányinger, fokozott étvágy, fáradtság és a testtömeg-növekedés volt (lásd fent, *Testtömeg-növekedés*).

A skizofréniában szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatások ($\geq 5\%$ és a placebo mértékének legalább kétszerese) a somnolentia, sedatio, akathisia, szédülés és orális hypaesthesia volt. Statisztikailag jelentősen magasabb volt azon betegek incidenciája, akiknél $\geq 7\%$ testtömeg-növekedés következett be (a kiindulási állapottól a végpontig), a naponta kétszer 2,5 mg (9,5%) Sycrestet és a naponta kétszer 5 mg (13,1%) Sycrestet kapó betegeknél, a placebohoz (3,1%) képest.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az azenapin programban néhány túladagolási esetet jelentettek. A jelentett, becsült dózisok 15 mg és 400 mg között voltak. A legtöbb esetben nem volt biztos, hogy az azenapint sublingualisan vették be. A kezeléssel összefüggő mellékhatások közé tartozott az agitatio és confusio, az akathisia, az orofaciális dystonia, a sedatio, valamint az EKG tünetmentes elváltozásai (bradycardia, supraventricularis komplexumok, lassult intraventricularis vezetés).

A Sycrest túladagolás kezelésére vonatkozóan nem áll rendelkezésre specifikus információ. A Sycrestnek nincs specifikus antidotuma.

Gondolni kell arra a lehetőségre, hogy a túladagolás több gyógyszerrel történt. A lehetséges arrythmiák kimutatása érdekében cardiovascularis monitorozás szükséges, és a túladagolás kezelésének a szupportív kezelésre, a légutak megfelelő oxigenizálásának és a légzésnek a fenntartására, valamint a tünetek ellátására kell irányulnia. A hypotoniát és a keringés-összeomlást megfelelő intézkedésekkel, például intravénás folyadékokkal és/vagy sympathomimeticus szerekkel kell kezelni (epinefrin és dopamin nem alkalmazható, mivel a béta stimuláció a Sycrest indukálta alfa-blokádban ronthatja a hypotoniát). Súlyos extrapyramidalis tünetek esetén anticholinerg gyógyszereket kell adni. Felépüléséig a beteg szoros orvosi felügyelete és ellenőrzése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Psycholepticumok, antipsychoticumok, ATC kód: N05AH05

Hatásmechanizmus

Az azenapin hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Receptor farmakológiája alapján azonban az azenapin a hatásosságát feltehetően a D2- és 5-HT_{2A}-receptorokra gyakorolt kombinált antagonist hatásának köszönheti. Az azenapin klinikai hatásosságához hozzájárulhat még a más receptorokra, így például az 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃, valamint az α ₂-adrenerg receptorokra gyakorolt hatás is.

Farmakodinámiás hatások

Az azenapin nagy affinitást mutat a szerotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ és 5-HT₇-receptorokhoz, a dopamin D₂, D₃, D₄ és D₁-receptorokhoz, α ₁ és α ₂-adrenerg-receptorokhoz és hisztamin H₁-receptorokhoz, és mérsékelt affinitást a H₂-receptorokhoz. *In vitro* vizsgálatokban az azenapin ezeken a receptorokon, mint antagonist működik. Az azenapinnak nincs értékelhető affinitása a muszkarin kolinerg-receptorokhoz.

Klinikai hatásosság

Klinikai hatásosság bipoláris I. zavarban

Az azenapin kezelésben mutatott hatásosságát két, hasonló tervezetű, 3 hetes randomizált, kettős-vak, flexibilis dóziszú, placebo- és aktív-kontrollos (olanzapin), monoterápiával végzett vizsgálatban értékelték, amelybe sorrendben 488, illetve 489, olyan beteget vontak be, akik DSM IV mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedtek, psychoticus jellemzőkkel vagy azok nélkül. Minden beteg megfelelt a Mentális Betegségek Diagnosztikai és Statisztikai Kézikönyvének 4. kiadásában (DSM-IV) az aktuális mániás (DSM-IV 296.4x) vagy kevert (DSM-IV 296.6x) epizódú bipoláris I. zavar diagnosztikai jellemzőinek és a Young-féle mánia osztályozási skála (Young Mania Rating Scale - YMRS) szerint pontszámuk a szűrés alatt és a vizsgálat megkezdésekor ≥ 20 volt. A gyors ciklusú betegségben szenvedőket kizárták ezekből a vizsgálatokból.

Az azenapin 3 hét alatt a placebohoz viszonyítva hatásosabban csökkentette a mániás tüneteket.

Az YMRS-ben [Young-féle mánia osztályozási skála] a vizsgálat megkezdésétől a végpontig bekövetkezett változás pontbecslései [95%-os CI] a két vizsgálat során alkalmazott LOCF-analízis szerint a következők voltak:

-11,5 [-13,0, -10,0] az azenapin esetén, szemben a placebo esetén észlelt -7,8-del [-10,0, -5,6], és -10,8 [-12,3, -9,3] az azenapin esetén, szemben a placebo esetén észlelt -5,5-del [-7,5, -3,5].

A statisztikailag szignifikáns különbség a placebo és az azenapin között már a 2. napon látszott.

A két kulcsfontosságú 3 hetes vizsgálat betegeit további 9 hetes extenziós vizsgálatban tanulmányozták. A 12 hetes randomizált kezelést követően ebben a vizsgálatban az epizód során a hatás fennmaradása mutatkozott.

Egy 367, akut mániás vagy kevert epizódú, bipoláris I. zavarban szenvedő beteg bevonásával végzett kettős-vak, fix dóziszú, párhuzamos csoportú, 3 hetes placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben 126 beteg kapott placebót, 122 beteg kapott naponta kétszer 5 mg azenapint és 119 beteg kapott naponta kétszer 10 mg azenapint, teljesült az elsődleges hatásossági hipotézis. Mindkét azenapin dózis (naponta kétszer 5 mg és naponta kétszer 10 mg) hatásosabb volt a placebónál, és az Y-MRS összpontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a 21. napon a placebohoz képest. Egy, az összes kezelt beteget magába foglaló Last Observation Carried Forward-analízis alapján a legkisebb négyzetek (LS) módszerével meghatározott, naponta kétszer 10 mg azenapin és a placebo Y-MRS összpontszám kiindulási értékéhez viszonyított, a 21. napig bekövetkezett átlagos változása közötti különbség -3,1 pont volt (95% CI [-5,7, -0,5]; p-érték = 0,0183). A vizsgálat megkezdésétől a 21. napig az Y-MRS összpontszámában bekövetkezett, a legkisebb négyzetek módszerével meghatározott átlagos változás különbsége a naponta kétszer 10 mg azenapin és a placebo között -3,0 pont volt (95% CI [-5,6, -0,4]; p-érték = 0,0244). Az azenapin és a placebo közötti statisztikailag szignifikáns különbség már a 2. napon látszott. Ebben a rövid ideig tartó, fix dóziszú kontrollos vizsgálatban nincs bizonyíték arra, hogy a naponta kétszer 10 mg-os adag a naponta kétszer 5 mg-os adaghoz képest további előnnyel jár.

Egy 12 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelybe 326 olyan beteget vontak be, akik mániás vagy kevert epizódú bipoláris I. zavarban szenvedtek, psychoticus jellemzőkkel vagy azok nélkül, és akik terápiás szérumszint mellett részben nem reagáltak a 2 hetes lítium- vagy valproát monoterápiára, az azenapinnal, mint adjuváns kezeléssel történő kiegészítés a lítium vagy a valproát monoterápiához képest fokozott hatásosságot eredményezett a mániás tünetek csökkenése tekintetében a 3. héten (az YMRS-ben a vizsgálat megkezdésétől a végpontig bekövetkezett változás pontbecslésére [95%-os CI] alkalmazott LOCF-analízis szerint ez -10,3 [-11,9, -8,8] volt az azenapin és -7,9 [-9,4, -6,4] volt a placebo esetén) és a 12. héten (-12,7 [-14,5, -10,9] volt az azenapin és -9,3 [-11,8, -7,6] volt a placebo esetén).

Gyermekek és serdülők

Az azenapin gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülő betegek kezelésére nem javallott (lásd 4.2 pont).

A Sycrest biztonságosságát és hatásosságát 403, bipoláris I zavarban szenvedő gyermekgyógyászati betegnél vizsgálták, akik egy egyszeri, 3 hetes, placebo-kontrollos, kettős-vak vizsgálatban vettek részt, akik közül 302 beteg naponta kétszer 2,5 mg–10 mg fix dóziszú Sycrestet kapott. A vizsgálati eredmények alapján a Sycrest mindhárom dózisa mellett statisztikailag szignifikánsan nagyobb mértékű összpontszám javulás volt észlelhető a placebo csoporthoz képest a Young-féle mánia osztályozási skálán (Young Mania Rating Scale (YMRS)) a kiindulási állapottól a 21. napig mérve. Egy 50 hetes, nem kontrollos, nyílt extenziós vizsgálatban a hosszú távú hatásosságot nem tudták igazolni. A gyermekgyógyászati vizsgálatokban azonosított, klinikailag releváns mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőtt vizsgálatokban megfigyeltekhez. A kezelés következtében a testtömeg-növekedés és a plazma-lipidprofil terén fellépő mellékhatások azonban a felnőtt vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásoknál nagyobb mértékűnek tűntek.

A Sycrest hatásosságát nem igazolták egy 8 hetes, placebo-kontrollos, kettős-vak, randomizált, fix dóziszú vizsgálatban részt vevő, 306, skizofréniában szenvedő serdülő betegnél (12-17 évesek), akik naponta kétszer 2,5 mg és 5 mg dózist kaptak.

A gyermekgyógyászati vizsgálatokat a Sycrest ízesített nyelvvalatti tablettájának alkalmazásával végezték. Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Sycrest vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően bipoláris I. zavarban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Sublingualis alkalmazást követően az azenapin gyorsan felszívódik, és a plazma csúcskoncentráció 0,5-1,5 órán belül kialakul. A sublingualis azenapin abszolút biohasznosulása 5 mg esetén 35%. Ha az azenapint lenyelik, akkor az abszolút biohasznosulása alacsony (az orális tabletták formula esetén < 2%). Víz ivása néhány (2 vagy 5) perccel az azenapin alkalmazást követően az azenapin-expozíció csökkenését eredményezte (sorrendben 19% és 10%). Ezért az evés és az ivás az alkalmazást követően 10 percig kerülendő (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az azenapin megoszlása gyors, és a megoszlási térfogata nagy (megközelítőleg 20-25 l/kg), ami extenzív extravasculáris megoszlást jelez. Az azenapin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (95%), köztük az albuminhoz és az α 1-savas glikoproteinekhez is.

Biotranszformáció

Az azenapin jelentős mértékben metabolizálódik. Az azenapin elsődleges metabolikus útvonalai a közvetlen glükuronidáció (a UGT1A4 mediálja) és a citokróm P450 (főként a CYP1A2, a 2D6 és a 3A4 részvételével) által mediált oxidáció és demetiláció. Egy embereken izotóppal jelölt azenapinnal végzett *in vivo* vizsgálatban a túlnyomó részben a plazmában előforduló, a gyógyszerrel összefüggő vegyület az azenapin N⁺-glükuronid volt, ezen kívül az N-dezmetilazepin, az N-dezmetilazepin N-karbamoil-glükuronid, valamint kisebb mennyiségben a változatlan azenapin. A Sycrest aktivitását elsősorban az anyavegyület adja.

Az azenapin a CYP2D6 gyenge inhibitora. Az azenapin humán hepatocytá-tenyészetben nem indukálja a CYP1A2 vagy a CYP3A4 aktivitását. Az azenapin ezen metabolikus útvonalak ismert inhibitoraival, induktoraival és szubsztrátaival történő együttes alkalmazását számos gyógyszerinterakciós vizsgálatban tanulmányozták (lásd 4.5 pont).

Elimináció

Az azenapin egy magas clearance-ű vegyület, melynek clearance-e intravénás alkalmazást követően 52 l/óra. Egy tömegegyensúly vizsgálatban a radioaktív dózis többsége a vizeletből (kb. 50%) és a székletből (kb. 40%) volt visszanyerhető, és csak egy kis mennyiség választódott ki a széklettel változatlan vegyület formájában (5-16%). Egy kezdeti és felgyorsult megoszlási fázist követően az azenapin terminális felezési ideje megközelítőleg 24 óra.

Linearitás/non-linearitás

Az adag naponta kétszer 5 mg-ról 10 mg-ra történő emelése (kétszeres emelés) mind az expozíció, mind pedig a maximális koncentráció mértékének a lineárisnál kisebb mértékű (1,7-szeres) növekedését eredményezi. A sublingualis alkalmazást követően a C_{max}-nak és az AUC-nek a dózissal arányosnál kisebb mértékű emelkedése vélhetően a szájnyálkahártya korlátozott abszorpciós kapacitásának tulajdonítható.

A napi kétszeri adagolás során a dinamikus egyensúlyi állapot 3 napon belül kialakul. Összességében az azenapin dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikája az egyszeri adagolás farmakokinetikájához hasonló.

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Beszűkült májműködés

Az azenapin farmakokinetikája az enyhe (Child-Pugh A stádiumú) vagy a közepes mértékben (Child-Pugh B stádiumú) beszűkült májműködésű betegeknél a normál májműködésű egyénekéhez hasonló volt. Súlyosan (Child-Pugh C stádiumú) beszűkült májműködésű betegeknél az azenapin-expozíció 7-szeres emelkedését észlelték (lásd 4.2 pont).

Beszűkült veseműködés

Egyetlen 5 mg-os azenapin adag adása után az azenapin farmakokinetikája a különböző fokú vesekárosodásban szenvedő és a normál veseműködésű egyénekénél hasonló volt. A 15 ml/perc-nél

alacsonyabb kreatinin-clearance-ű, súlyosan beszűkült veseműködésű betegek esetén nincs tapasztalat az azenapinnal.

Idősek

Idős betegeknél (65 és 85 éves kor között) az azenapin-expozíció megközelítőleg 30%-kal magasabb, mint a felnőtteknél.

Gyermekek és serdülők

Egy farmakokinetikai vizsgálatban az ízesített nyelvvalatti tablettá naponta kétszer 5 mg-os dózisszint melletti alkalmazásánál az azenapin farmakokinetikája serdülő betegeknél (a 12-17 éves életkort beleértve) hasonló volt a felnőtteknél észlelthez. Serdülőknél a naponta kétszer 10 mg-os adag a naponta kétszer 5 mg-os dózishoz képest nem járt fokozott expozícióval.

Egy másik farmakokinetikai vizsgálatban az ízesített nyelvvalatti tablettá naponta kétszer 10 mg-os adagja gyermekeknél és serdülőknél (10-17 éves életkort beleértve) megközelítőleg dózisarányos növekedést eredményezett az azenapin expozícióban a naponta kétszer 5 mg-os adaghoz képest.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai analízis nem talált bizonyítékot arra, hogy az azenapin farmakokinetikájában a nemmel összefüggő különbség lenne.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai analízis nem talált a rassznak az azenapin farmakokinetikájára gyakorolt, klinikailag jelentős hatását.

Dohányzás

Egy populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a dohányzás, ami indukálja a CYP1A2-t, nincs hatással az azenapin clearance-ére. Egy specifikusan arra irányuló vizsgálatban az egyetlen, 5 mg-os sublingualis adag alkalmazása közbeni dohányzás nem volt hatással az azenapin farmakokinetikájára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Patkányon és kutyán végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok elsősorban dózislimitáló farmakológiai hatásokat, például sedatiót mutattak. Ezen kívül az emlőmirigyre gyakorolt prolaktin-mediálta hatásokat és oestrus ciklus zavarokat észleltek. Kutyáknál a magas *per os* dózisok hepatotoxicitást okoztak, amit krónikus intravénás adagolást követően nem észleltek. Az azenapinnak van némi affinitása a melanin-tartalmú szövetekhez. Azonban ennek *in vitro* vizsgálatok az nem okozott fototoxicitást. Emellett krónikus azenapin-kezelést kapott kutyák szemének kórszövettani vizsgálata nem jelzett semmilyen, ocularis toxicitásra utaló jelet, ami a fototoxikus kockázat hiányát igazolja. Az azenapin egy vizsgálatosorozatban nem volt genotoxikus. Patkányokon és egereken végzett subcutan karcinogénitási vizsgálatokban nem észlelték a tumorok előfordulási gyakoriságának növekedését. A nem-klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége.

Az azenapin patkányoknál nem károsította a fertilitást, és patkányoknál és nyulaknál nem volt teratogén. Patkányokon és nyulakon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatokban embriotoxicitást észleltek. Az azenapin enyhe anyai toxicitást okozott, és csekély mértékben késleltette a magzati csontváz fejlődését. Az organogenesis időszaka alatt vemhes nyulaknak történő *per os* adását követően az azenapin magas, naponta kétszer 15 mg•kg⁻¹-os dózisban hátrányosan befolyásolta a testtömeget. Emellett az adag mellett a magzati testtömeg csökkent. Ha az azenapint vemhes nyulaknak intravénásan adták, embriotoxicitásra utaló jeleket nem észleltek. Patkányoknál az organogenesis vagy a gesztáció teljes időszaka alatt *per os* vagy intravénás adást követően embryofoetalis-toxicitást (fokozott post-implantációs veszteséget, csökkent magzati testtömeget és elhúzódó ossificatiót) észleltek. A gesztáció és a laktáció ideje alatt kezelt nőtény patkányok utódainál fokozott neonatalis mortalitást észleltek. Egy nevelőszülővel végzett keresztezett vizsgálatból azt a következtetést vonták

le, hogy az azenapin indukálta peri- és postnatalis veszteséget inkább a kölykök károsodása, semmint az anyaállat gondoskodási magatartásának megváltozása okozta.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Zselatin
Mannit (E421)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Felnyitható alumínium/alumínium buboréksomagolás kartondobozban, ami 20, 60 vagy 100 nyelvvalatti tablettát tartalmaz kartondobozonként.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2010. szeptember 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. május 5.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓLAG**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (5 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 5 mg nyelvvalatti tableta
azenapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg azenapin nyelvvalatti tablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 nyelvvalatti tableta
60 nyelvvalatti tableta
100 nyelvvalatti tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvvalatti alkalmazásra.
Felnyitható buboréksomagolás. Ne törje össze, ne rágja szét és ne nyelje le!
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg fel nem oldódik!
A tableta bevétele után 10 percig ne egyen és ne igyon!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sycrest 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (5 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 5 mg nyelvvalatti tableta
azenapin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

N.V. Organon

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (10 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 10 mg nyelvvalatti tableta
azenapin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg azenapin nyelvvalatti tablettánként (maleát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 nyelvvalatti tableta
60 nyelvvalatti tableta
100 nyelvvalatti tableta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Nyelvvalatti alkalmazásra.
Felnyitható buboréksomagolás. Ne törje össze, ne rágja szét és ne nyelje le!
Tartsa a tablettát a nyelve alatt, amíg fel nem oldódik!
A tableta bevétele után 10 percig ne egyen és ne igyon!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Sycrest 10 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (10 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Sycrest 10 mg nyelvatti tabletta
azenapin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

N.V. Organon

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Sycrest 5 mg nyelv alatt tabletta Sycrest 10 mg nyelv alatt tabletta azenapin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Sycrest és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sycrest szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Sycrestet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Sycrestet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Sycrest és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Sycrest hatóanyagként azenapint tartalmaz. Ez a gyógyszer az antipszichotikumoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. A Sycrestet felnőtteknél alkalmazzák a bipoláris I. zavarral járó mérsékelt vagy súlyos mániás epizódok kezelésére. Az antipszichotikumok azokra a kémiai vegyületekre hatnak, amelyek lehetővé teszik az idegsejtek közötti kommunikációt (ezek az ingerületátvivő anyagok vagy neurotranszmitterek). Az agyat érintő betegségeket, mint amilyen a bipoláris I. zavar is, valószínűleg az okozza, hogy bizonyos, az agyban lévő kémiai vegyületek, mint például a dopamin és a szerotonin egyensúlya felborul, és ez a kiegyensúlyozatlanság okozhatja azoknak a tüneteknek egy részét, amelyeket Ön is észlelhet. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer hogyan hat pontosan, azonban úgy tartják, hogy helyreállítja ezeknek a kémiai vegyületeknek az egyensúlyát.

A bipoláris I. zavarral járó mániás epizód olyan betegség, melynek tünetei közé tartozik a feldobottság, az, hogy úgy érzi, rengeteg energiája van, a szokottnál kisebb alvásigény, a nagyon gyors beszéd hirtelen gondolatváltásokkal és néha a kifejezett ingerlékenység.

2. Tudnivalók a Sycrest szedése előtt

Ne szedje a Sycrestet:

- ha allergiás az azenapinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Sycrest szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Sycrestet nem vizsgálták demenciában (elbutulás) szenvedő, idős betegeknel. A demenciában szenvedő, idős betegeknel, akiket más, hasonló típusú gyógyszerrel kezelnek, magasabb lehet a szélütés vagy a halálozás kockázata. A Sycrestet nem engedélyezték idős, demenciában szenvedő betegek kezelésére, és alkalmazása ebben a speciális betegcsoportban nem javasolt.

A Sycrest alacsony vérnyomást okozhat. A kezelés korai szakaszaiban a betegek egy része elájulhat, főként akkor, amikor fekvő vagy ülő testhelyzetből kelnek fel. Ez idővel rendszerint magától elmúlik, de ha nem, beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy az adagot módosítani kell.

Az azenapin álmoságot, felálláskor jelentkező hirtelen vérnyomáscsökkenést, szédülést, valamint a mozgás- és egyensúlyozó képességben változást okozhat, amely eleséssel járhat, és ennek következtében csonttörés vagy egyéb sérülés fordulhat elő. Az azenapin felírása előtt mérlegelni kell az elesés kockázatát.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat észleli

- a nyelve, a szája vagy az arca önkéntelen, ritmusos mozgását. A Sycrest szedésének abbahagyására lehet szükség.
- láz, kifejezett izommerevség, verejtékezés vagy beszűkült tudatállapot (ezt a betegséget „neuroleptikus malignus szindrómának” nevezik). Azonnali orvosi kezelésre lehet szükség.

A Sycrest szedése előtt ellenőrizze kezelőorvosával vagy gyógyszerészével együtt a következőket:

- ha Önnél valaha olyan betegséget állapítottak meg, melynek tünetei közé tartozik a magas testhőmérséklet és az izommerevség (neuroleptikus malignus szindróma néven is ismert).
- ha valaha a nyelve vagy az arca szokatlan mozgásait észlelte (tardív diszkinézia). Tudnia kell, hogy mindkét állapotot előidézheti ez a fajta gyógyszer.
- ha Ön szívbeteget vagy olyan, szívbetegség elleni kezelést kap, ami alacsony vérnyomás kialakulására hajlamosítja.
- ha Ön cukorbeteg vagy cukorbetegségre hajlamos.
- ha Parkinson-kórja vagy demenciája van.
- ha epilepsziás (görcsrohamai vannak).
- ha bármilyen nyelési nehézséget észlel (diszfágia).
- ha súlyos májbetegsége van. Ebben az esetben nem szabad a Sycrestet szednie.
- ha gond van a teste belső hőmérsékletének szabályozásával.
- ha öngyilkossági gondolatai vannak.
- ha kórosan magas a prolaktin szintje a vérben (hiperprolaktinémia).

Mindenképpen mondja el kezelőorvosának, ha ezen állapotok bármelyike előfordult Önnél, mert lehet, hogy kezelőorvosa változtatni akar az Ön gyógyszeradagján vagy ellenőrizni akarja Önt egy ideig. Akkor is azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha ezek közül az állapotok közül bármelyik a Sycrest alkalmazása alatt alakul ki, vagy súlyosbodna.

Gyermekek és serdülők

A Sycrest 18 évesnél fiatalabb betegek számára nem javallott.

Egyéb gyógyszerek és a Sycrest

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek csökkenthetik vagy fokozhatják a Sycrest hatását.

Más gyógyszerek együttes szedésekor a Sycrestet utolsóként kell bevenni.

El kell mondania kezelőorvosának, ha depresszió-ellenes gyógyszereket (különösen azt, ha fluvoxamint, paroxetint vagy fluoxetint) szed, mert vagy a Sycrest vagy a depresszió-ellenes gyógyszer adagjának módosítására lehet szükség.

El kell mondania kezelőorvosának, ha Parkinson-kór ellenes gyógyszereket (például levodopát) szed, mivel ez a gyógyszer csökkentheti azok hatását.

Mivel a Sycrest elsősorban az agyban hat, az agy működésére gyakorolt hatások összegződése miatt kölcsönhatás alakulhat ki más, az agyban ható gyógyszerekkel (vagy alkohollal).

Mivel a Sycrest csökkentheti a vérnyomást, óvatosság szükséges, ha a Sycrestet más vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel együtt szedik.

A Sycrest egyidejű bevétele étellel, itallal és alkohollal

E gyógyszer bevétele után 10 percig ne egyen és ne igyon!

E gyógyszer szedése alatt kerülnie kell az alkoholfogyasztást!

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt csak akkor szedje a Sycrestet, ha kezelőorvosa azt Önnek előírja. Ha ezt a gyógyszert szedi és teherbe esik, vagy terhességet tervez, minél előbb kérdezze meg kezelőorvosát, hogy folytathatja-e a Sycrest szedését.

A következő tünetek jelentkezhetnek olyan újszülött csecsemőknél, akiknek édesanyja Sycrestet szedett a harmadik trimeszterben (a terhesség utolsó három hónapjában): remegés, izommerevség és/vagy izomgyengeség, álmoság, izgatottság, légzési problémák és táplálási zavarok. Ha az Ön újszülött gyermekénél ezen tünetek bármelyike előfordul, tájékoztassa kezelőorvosát.

A Sycrest szedése alatt ne szoptasson!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Sycrest álmoságot vagy tompultságot okozhat. Ezért mielőtt gépjárművet vezet vagy gépet kezel, győződjön meg arról, hogy az Ön figyelmét és éberségét nem befolyásolja.

3. Hogyan kell szedni a Sycrestet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

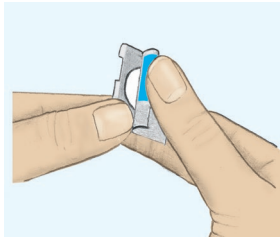
A készítmény ajánlott adagja naponta kétszer egy 5 mg-os vagy egy 10 mg-os nyelvvalatti tabletta. Az egyik adagot reggel, a másik adagot este kell bevenni.

Alkalmazási utasítás

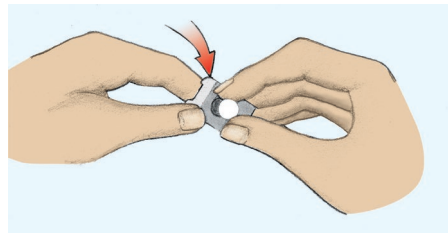
A Sycrest nyelv alatt alkalmazandó.

A Sycrest alkalmazása nem javasolt, ha nem képes a tablettákat az alább leírt módon szedni. Ha nem képes ezt a gyógyszert az alább leírt módon szedni, a kezelés hatástalan lehet az Ön számára.

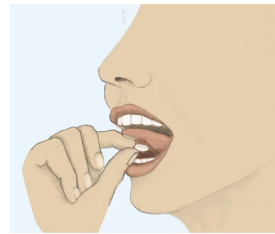
- A nyelvvalatti tablettát csak akkor szabad kivenni a buboréksomagolásból, amikor készen áll annak bevitelére.
- A keze legyen száraz, amikor hozzányúl a tablettához.
- Ne nyomja keresztül a tablettát a buboréksomagoláson! Ne vágja és ne tépje szét a buboréksomagolást!
- Nyissa fel a színes fülnél (1. ábra).
- Óvatosan vegye ki a tablettát (2. ábra). Ne törje össze a tablettát!
- Az optimális felszívódás biztosítása érdekében helyezze a tablettát a nyelve alá, és várja meg, amíg teljesen fel nem oldódik (3. ábra). A tabletta a nyálban másodperceken belül fel fog oldódni.
- Ne nyelje le és ne rágja össze a tablettát!
- A tabletta bevétele után 10 percig ne egyen és ne igyon!



1. ábra



2. ábra



3. ábra

Ha az előírtnál több Sycrestet vett be

Ha túl sok Sycrestet vett be, azonnal forduljon orvoshoz! Vigye magával a gyógyszer csomagolását. Túladagolás esetén álmosnak vagy fáradtnak érezheti magát, kóros testmozgásai lehetnek, gondot jelenthet az állás és a járás, az alacsony vérnyomás miatt szédülhet és zaklatottnak, zavartnak érezheti magát.

Ha elfelejtette bevenni a Sycrestet

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ha elfelejtett bevenni egy adagot, akkor a következő adagot a szokott időben vegye be. Ha két vagy három adagot is kihagyott, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha idő előtt abbahagyja a Sycrest szedését

Ha abbahagyja a Sycrest szedését, akkor elmúlik a gyógyszer hatása. Csak akkor szabad abbahagynia a gyógyszer szedését, ha kezelőorvosa azt Önnek előírja, különben a tünetei visszatérnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatásokat jelentettek ezzel a gyógyszerrel kapcsolatban. Azonnal forduljon orvoshoz, ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél:

- allergiás reakciók (ezek általában több mellékhatás kombinációját foglalják magukban, mint pl. a nehézlégzés vagy nyelési nehézség, az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása, bőrküttetés, viszketés és szapora szívverés.)
- a testhőmérséklet hirtelen emelkedése izzadással, szapora szívveréssel, súlyos izommerevséggel, zavartsággal és ingadozó vérnyomással, ami kómához vezethet
- rángógörcs, görcsök vagy görcsrohamok
- ájulás
- elesés, amely egy vagy több nemkívánatos esemény következményeként fordulhat elő. Ilyen például az álmoság, a felálláskor jelentkező hirtelen vérnyomáscsökkenés, a szédülés, valamint a mozgás- és egyensúlyozó képesség változása.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél/Ön:

- az emelkedett vércukorszint tünetei jelentkeznek, mint pl. fokozott szomjúság, éhség vagy vizelés, gyengeség, vagy súlyosbodik a cukorbetegség
- a nyelv féregszerű mozgását, vagy egyéb akaratlan nyelv-, száj-, arc- vagy állkapocsmozgást tapasztal, ami átterjedhet a karokra és a lábakra

Egyéb, ezzel a gyógyszerrel kapcsolatosan jelentett mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- szorongás,
- álmoság.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- testsúlynövekedés,
- fokozott étvágy,
- lassú vagy tartós izomösszehúzódsok,
- nyugtalanság,
- önkéntelen izomösszehúzódsok,
- lassú mozdulatok, remegés,
- álmoság,
- szédülés,
- hányinger
- az ízek megváltozása,
- a nyelv vagy a száj zsibbadása,
- fokozott nyáleválasztás (nyáladzás)
- izommerevség,
- gyengeség,
- a májban termelődő fehérjék szintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- kóros izommozgások: egy extrapiramidális tünetek néven ismert tünetegyüttes, melybe az alábbiak közül egy vagy több is beletartozhat: kóros izom-, nyelv- vagy állkapocsmozgások, lassú vagy tartós izomösszehúzódsok, izomgörcsök, remegés, kóros szemmozgások, önkéntelen izomösszehúzódsok, lassú mozdulatok vagy nyugtalanság,
- kellemetlen érzés a lábokban (nyugtalan láb szindrómának is nevezik),
- beszédzavar,
- kórosan lassú vagy gyors szívverés,
- ingervezetési zavar a szív belsejében,
- rendellenes EKG (a QT-távolság megnyúlása),
- felálláskor jelentkező vérnyomásesés,
- alacsony vérnyomás,
- a nyelv vagy a száj bizsergése,
- a nyelv feldagadása vagy fájdalma,
- nyelészavar,
- fekélyek, fájdalom, bőrpír, duzzanat és hólyagok a szájüregben,
- a nemiszervek működésének zavara,
- szabálytalan havivérzés.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a fehérvérsejtek számának megváltozása,
- az éleslátás zavara,
- vérrög a tüdőben, ami mellkasi fájdalmat és nehézlégzést okozhat,
- megmagyarázhatatlan sajgó fájdalmak formájában jelentkező izombetegség,
- a férfi emlő megnagyobbodása,
- tej- vagy váladékcserzés az emlőből.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Sycrestet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A gyógyszer a fénytől és a nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Sycrest?

- A készítmény hatóanyaga az azenapin.
- Minden Sycrest 5 mg nyelvvalatti tablettát 5 mg azenapint tartalmaz.
- Minden Sycrest 10 mg nyelvvalatti tablettát 10 mg azenapint tartalmaz.
- A pontos mennyiség a Sycrest tablettát csomagolásán van feltüntetve.
- Egyéb összetevők a zselatin és a mannit (E421).

Milyen a Sycrest külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az 5 mg-os nyelvvalatti tablettát kerek, fehér vagy törtfehér tablettát, egyik oldalán „5” jelzéssel.

A 10 mg-os nyelvvalatti tablettát kerek, fehér vagy törtfehér tablettát, egyik oldalán „10” jelzéssel.

A nyelvvalatti tablettát felnyitható buborékcsoomagolásban kaphatók, ezek mindegyike 10 tablettát tartalmaz. A csomagolásban 20, 60 vagy 100 tablettát lehet.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 8705500
geral_pt@organon.com

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.