

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sycrest 5 mg tungurótartöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tungurótartafla inniheldur 5 mg asenapin (sem maleat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tungurótartafla

Kringlótt, hvít til beinhvít tungurótartafla, merkt „5“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sycrest er ætlað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum geðhæðarlotum í tengslum við geðhvarfasýki I hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Sycrest einlyfjameðferð er 5 mg tvisvar á sólarhring. Annar skammturinn er tekinn að morgni og hinn að kvöldi. Skammtinn má auka í 10 mg tvisvar á sólarhring samkvæmt einstaklingsbundinni klínískri svörun og þoli. Sjá kafla 5.1. Við samsetta meðferð er ráðlagður upphafsskammtur 5 mg tvisvar á sólarhring. Auka má skammtinn í 10 mg tvisvar á sólarhring en það er einstaklingsbundið og ræðst af klínískri svörun og þoli sjúklings.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Gæta skal varúðar við notkun Sycrest hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar eru um verkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Fyrirliggjandi upplýsingar lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Reynsla með asenapin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín, liggur ekki fyrir.

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi. Ekki er hægt að útiloka hugsanlega hækkun á plasmabétni asenapins hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh B), því skal gæta varúðar. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) var 7-föld aukning á útsetningu fyrir asenapini. Því er Sycrest ekki ráðlagt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi.

Börn

Rannsókn á lyfjahvörfum og skammtíma rannsókn á öryggi og verkun voru gerðar hjá börnum (á aldrinum 10-17 ára) í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I. Langtíma öryggi lyfsins hjá þessum hópi var metið í opinni, framlengdri 50 vikna rannsókn án samanburðar.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Ekki á að taka töfluna úr þynnunni fyrr en rétt fyrir inntöku. Hendur eiga að vera þurrar þegar taflan er snert. Ekki á að þrýsta töflunni gegnum töfluspjaldið. Töfluspjaldið á hvorki að skera né rífa. Draga á litaða flipann aftur og fjarlægja töfluna varlega. Ekki á að mylja töfluna.

Til að tryggja sem best frásög á að setja Sycrest tungurótartöfluna undir tungu og láta hana leysast upp að fullu. Taflan leysist upp í munnvatni á nokkrum sekúndum. Sycrest tungurótartöflu á hvorki að tyggja né gleypa. Forðast á að borða eða drekka í 10 mínútur eftir töku lyfsins.

Þegar Sycrest er tekið ásamt öðrum lyfjum á að taka það síðast.

Sycrest er ekki ráðlagt hjá sjúklingum sem geta ekki fylgt leiðbeiningum um lyfjagjöf þar sem aðgengi asenapins er lítið þegar það er gleyp ($< 2\%$ fyrir töflu til inntöku).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aldraðir með geðrof tengt vitglöpum

Aukin hættu er á dauðsföllum hjá öldruðum með geðrof tengt vitglöpum sem fá meðferð með geðrofslyfjum.

Meðferð með Sycrest er ekki viðurkennd hjá sjúklingum með geðrof tengt vitglöpum og er ekki ráðlögð hjá þeim sjúklingum.

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome)

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni (NMS) í tengslum við geðrofslyf, m.a. asenapin, þar sem einkenni geta verið ofurhiti, vöðvastífleiki, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), breyting á meðvitund og hækkun á kreatínfosfókínasa í sermi. Önnur klínísk einkenni sem geta komið fram eru m.a. vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun.

Ef einkenni sem benda til sefunarheilkennis koma fram verður að hætta notkun Sycrest.

Krampar

Í klínískum rannsóknum var sjaldan greint frá krömpum í tengslum við meðferð með asenapini. Því skal fara með gát þegar asenapin er notað hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa eða sem hafa sjúkdóma sem tengjast krömpum.

Sjálfsvíg

Hætta á sjálfsvígstilraunum fylgja geðrofi og geðhvörfum og fylgjast skal náið með sjúklingum í mikilli áhættu meðan á meðferðinni stendur.

Réttstöðuprýstingsfall

Asenapin getur valdið réttstöðuprýstingsfalli og yfirliði, sérstaklega í upphafi meðferðar, líklega vegna hömlunar á $\alpha 1$ -adrenvirkni. Aldraðir sjúklingar eru sérstaklega í hættu á að fá réttstöðuprýstingsfall (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum var einstaka sinnum greint frá yfirliði meðan á meðferð með Sycrest stóð. Gæta skal varúðar við notkun Sycrest hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjarta, leiðnitruflanir), sjúkdóm í heilaæðum eða aðra sjúkdóma sem gera sjúkling móttækilegan fyrir lágþrýstingi (t.d. vessaþurrð, blóðþurrð).

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):

Lyf sem blokka dópamínviðtaka hafa tengst síðkominni hreyfitruflun sem einkennist af taktbundnum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum í tungu og/eða andliti. Einstaka sinnum var greint frá síðkomnum hreyfitruflunum í klínískum rannsóknum meðan á meðferð með asenapini stóð. Utanstrýtueinkenni er áhættuþáttur fyrir síðkomna hreyfitruflun. Ef einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingum sem fá Sycrest þarf hugsanlega að hætta meðferð.

Hækkun prólaktíns í blóði

Hækkun prólaktíns kom fram hjá sumum sjúklingum sem fengu Sycrest. Greint var frá nokkrum aukaverkunum sem tengdust óeðlilegum prólaktíngildum.

QT bil

Asenapin virðist ekki vera tengt klínískt marktækri lengingu á QT bili. Gæta skal varúðar þegar Sycrest er gefið sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT bili og þegar það er notað samtímis öðrum lyfjum sem geta valdið lengingu á QT bili.

Blóðsykurhækkun og sykursýki

Einstaka sinnum hefur verið greint verið frá blóðsykurhækkun eða versnun sykursýki við meðferð með asenapini. Mat á tengslum á milli ódæmigerðra geðrofslyfja og óeðlilegra glúkósagilda er flókið vegna hugsanlegrar aukningar á meðaláhættu (background risk) á sykursýki hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfasýki og vegna aukinnar tíðni sykursýki almennt. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með sykursýki og sjúklingum sem eru í aukinn hættu á að fá sykursýki.

Kyngingartregða

Starfrænar truflanir í vélinda og ásvelging hafa tengst geðrofsmeðferð. Einstaka sinnum hefur verið greint frá kyngingartregðu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sycrest.

Stjórnun líkamshita

Truflun á hæfni líkamans til að lækka líkamshita hefur verið tengt geðrofslyfjum. Ályktað hefur verið út frá klínískum rannsóknum að vantemprun líkamshita sem er klínískt marktæk virðist ekki tengjast asenapini. Gæta skal varúðar við gjöf Sycrest þegar við aðstæður sem geta átt þátt í að hækka líkamshita, t.d. hjá sjúklingum sem stunda erfiða líkamspjálfun, eru í miklum hita, fá samhliða lyf sem hafa andkólínvirk áhrif eða hjá sjúklingum með vessapurrd.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir asenapini eykst 7-falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Því er Sycrest ekki ráðlagt hjá þeim sjúklingum.

Parkinsonsjúkdómur og Lewy sjúkdómur (Lewy bodies)

Læknar eiga að meta áhættu á móti ávinningi við ávísun Sycrest handa sjúklingum með Parkinsonsjúkdóm eða Lewy sjúkdóm þar sem báðir hóparnir geta verið í aukinni hættu á að fá illkynja sefunarheilkenni auk þess að vera með aukið næmi fyrir geðrofslyfjum. Þetta aukna næmi getur auk utanstrýtueinkenna komið fram sem rugl, skert meðvitund, óstöðugleiki (postural instability) þannig að sjúklingurinn dettur oft.

Byltur

Asenapin getur valdið aukaverkunum t.d. svefndruna, réttstöðuprýstingsfalli, sundli og utanstrýtueinkennum sem getur orðið til þess að sjúklingur detti og beinbrotni eða fái aðra áverka. Sjúklinga sem eru í hættu á að detta á að meta áður en asenapini er ávísað.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Með hliðsjón af frumverkun asenapins á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal gæta varúðar þegar það er notað ásamt öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið. Ráðleggja skal sjúklingum að forðast áfengi meðan Sycrest er tekið.

Önnur lyf sem geta haft áhrif á Sycrest

Úthreinsun asenapins fer aðallega fram með beinni glúkúróníðtengingu með UGT1A4 og oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 (aðallega CYP1A2). Hugsanleg áhrif á hemla og hvata nokkurra þessara ensímferla á lyfjahvörf asenapins voru rannsökuð, sérstaklega fluvoxamín (CYP1A2 hemill), paroxetín (CYP2D6 hemill), imipramín (CYP1A2/2C19/3A4 hemill), címetidín (CYP3A4/2D6/1A2 hemill), carbamazepín (CYP3A4/1A2 hvati) og valpróat (UGT hemill). Ekkert milliverkandi lyfjanna hafði marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf asenapins að frátöldu fluvoxamíni.

Við samtímis gjöf á stökum skammti asenapins 5 mg og fluvoxamíni 25 mg tvisvar á sólarhring jókst AUC fyrir asenapin um 29 %. Við meðferðarskammt af fluvoxamíni má búast við meiri aukningu á plasmáþéttni asenapins. Því skal gæta varúðar þegar asenapin og fluvoxamín eru gefin samtímis.

Sycrest getur haft áhrif á önnur lyf

Vegna hömlunar α 1-adrenvirkni sem eykur hættu á réttstöðuþrýstingsfalli (sjá kafla 4.4) getur Sycrest aukið áhrif sumra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Asenapin getur blokkað áhrif levodopa og dópamínörva. Ef þessi samsetning er talin nauðsynleg á að ávísa minnsta skammti af hvoru lyfi, sem ber árangur.

In vitro rannsóknir benda til að asenapin sé vægur CYP2D6 hemill. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja þar sem áhrif á hömlun asenapins á CYP2D6 voru rannsökuð kom eftirfarandi í ljós:

- Eftir samtímis gjöf dextromethorphans og asenapins hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall dextrophan/dextromethorphan (DX/DM) haft sem mælikvarði á CYP2D6 virkni. Til marks um hömlun CYP2D6 lækkaði DX/DM hlutfall í 0,43 við meðferð með 5 mg af asenapini tvisvar á sólarhring. Í sömu rannsókn lækkaði DX/DM hlutfall í 0,032 við meðferð með 20 mg af paroxetíni á sólarhring.
- Í annari rannsókn hafði samtímis gjöf 75 mg af imipramíni ásamt stökum 5 mg skammti af asenapini engin áhrif á plasmáþéttni umbrotsefnisins desipramíns (CYP2D6 hvarfefni).
- Þegar 20 mg af stökum skammti af paroxetíni (CYP2D6 hvarfefni og hemill) voru gefin 15 heilbrigðum karlmönnum samtímis meðferð með asenapini tvisvar á sólarhring, jókst útsetning fyrir paroxetíni næstum 2-falt.

In vivo virðist asenapin vera í mesta lagi veikur CYP2D6 hemill. Hins vegar getur asenapin aukið hamlandi áhrif paroxetíns á eigið umbrot.

Því skal gæta varúðar við gjöf Sycrest samtímis lyfjum sem eru bæði hvarfefni og hemlar CYP2D6.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Sycrest á meðgöngu. Asenapin olli ekki vanskapnaði í dýrarannsóknunum. Eiturverkanir á móður og fóstur komu fram í dýrarannsóknunum (sjá kafla 5.3).

Nýfædd ungabörn sem útsett voru fyrir geðlyfjum (m.a. Sycrest) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder) hjá nýfæddum ungabörnum. Því skal fylgjast náið með nýfæddum ungabörnum.

Sycrest ætti ekki að nota á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með asenapini og aðeins ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Asenapin skilst út í brjóstamjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort asenapin eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk. Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Sycrest stendur.

Frjósemi

Minnkuð frjósemi hefur ekki komið fram í forklínískum rannsóknum.(sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Asenapin getur valdið svefnhöfga og slævandi áhrifum. Því skal vara sjúklinga við að aka og nota vélar þar til sémileg víska er fengin um að meðferð með Sycrest hafi ekki neikvæð áhrif á þessa hæfni (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í tengslum við notkun asenapins í klínískum rannsóknum voru svefnhöfgi og kvíði. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Fjallað er nánar um aðrar alvarlegar aukaverkanir í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan er greint frá aukaverkunum í tengslum við meðferð með asenapini. Taflan er byggð á aukaverkunum sem komu fram í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu.

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Daufkyrningafæð	
Ónæmiskerfi			Ofnæmis viðbrögð		
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning* Aukin matarlyst	Blóðsykur-hækkun		
Geðræn vandamál	Kvíði				
Taugakerfi	Svefnhöfgi	Trufluð vöðvaspenna Hvíldaróþol Hreyfitregða Parkinson heilkenni Slævandi áhrif Sundl Bragðskynstruflun	Yfirlið Krampar Utanstrýtueinkenni Tormæli Fótaóeirð	Illkynja sefunarheilkenni	
Augu				Sjónstillingar-örðugleikar	
Hjarta			Hægur sínustaktur Greinrof Lenging á QT bili sem fram kemur á hjartalínuríti Sínushraðtaktur		
Æðar			Réttstöðuprýstingsfall Lágprýstingur		

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Lungnasegarek	
Meltingarfæri		Vanskynnæmi í munni Ógleði Mikil munnvatnsframleiðsla	Þroti í tungu Kyngingartregða Tungusviði Náladofi í munni Sár í slímhúð í munni (sáramyndun, blöðrumyndun og bólga)		
Lifur og gall		Hækkun alanín amínótransferasa (ALT)			
Áverkar og eitranir					Byltur*
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvastífleiki		Rákvöðvalýsa	
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Heilkenni lyfjafráhrvarfs hjá nýburum (sjá 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst			Truflun á kynlífi Tíðateppa	Brjóstastækkun hjá körlum Mjólkurflæði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta			

* Sjá undirkaflann „Byltur“ hér á eftir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum kom fram hærri tíðni utanstrýtueinkenna hjá sjúklingum sem fengu asenapin miðað við þá sem fengu lyfleysu (15,4 % á móti 11,0 %).

Í skammtíma (6 vikna) rannsóknum á geðklofa virðast vera skammtaháð tengsl við hvíldaróþol hjá sjúklingum sem fengu asenapin og aukin tilhneiging til Parkinson heilkennis við stærri skammta.

Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum virtust börn vera viðkvæmari fyrir truflun á vöðvaspennu við fyrstu skammta af asenapini þegar skammtur var ekki aukinn smám saman (sjá kafla 5.2). Í klínískum rannsóknum á börnum þar sem skammtur var aukinn smám saman kom fram að truflun á vöðvaspennu var svipuð og sést í rannsóknum á fullorðnum.

Þyngdaraukning

Í sameinuðum skammtíma og langtíma rannsóknum á geðklofa og geðhæðarlotum tengdum geðhvörfum hjá fullorðnum var meðaltals breyting á líkamsþyngd 0,8 kg hjá hópnum sem fékk asenapin. Hlutfall einstaklinga með klínískt marktæka þyngdaraukningu ($\geq 7\%$ þyngdaraukning við endapunkt miðað við upphafsgildi) í skammtíma rannsóknum á geðklofa var 5,3 % hjá asenapin hópnum samanborið við 2,3 % hjá lyfleysu hópnum. Hlutfall einstaklinga sem þyngdust klínískt marktækt ($\geq 7\%$ þyngdaraukning við endapunkt miðað við upphafsgildi) í skammtíma rannsóknum

með sveigjanlegum skömmtum á geðhæðarlotum var 6,5 % hjá asenapin hópnum samanborið við 0,6 % hjá lyfleysu hópnum.

Í þriggja vikna, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skömmtum á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með geðhvarfasýki I, var meðaltalsbreyting á þyngd frá grunnlínu að endapunkti hjá hópnum sem fengu lyfleysu eða asenapin 2,5 mg, 5 mg og 10 mg tvisvar á dag 0,48, 1,72, 1,62 og 1,44 kg í þessari röð. Hlutfall einstaklinga með klínískt marktæka þyngdaraukningu ($\geq 7\%$ þyngdaraukning frá grunnlínu að degi 21) var 14,1% hjá hópnum sem fékk asenapin 2,5 mg tvisvar á dag, 8,9% hjá hópnum sem fékk asenapine 5 mg tvisvar á dag og 9,2% hjá hópnum sem fékk asenapine 10 mg tvisvar á dag samanborið við 1,1% hjá lyfleysuhópnum. Í langtíma framlengdri rannsókn (50 vikur) þyngdust samtals 34,8 % einstaklinga klínískt marktækt (þ.e. $\geq 7\%$ aukning líkamsþyngdar við endapunkt). Alls var meðaltalsþyngdaraukning við endapunkt 3,5 (5,76) kg.

Réttstöðuþrýstingsfall

Tíðni réttstöðuþrýstingsfalls hjá öldruðum var 4.1 % miðað við 0,3 % hjá sameinuðu þýði 2/3 stigs rannsóknar.

Byltur

Byltur geta orðið vegna einnar eða fleiri aukaverkana t.d.: svefndrungi, réttstöðuþrýstingsfall, sundl, utanstrýtueinkenni.

Liffrarensím

Skammvinnri, einkennalausri hækkun á lifrar transamínösum, alanín transferasa (ALT) og aspartat transferasa (AST) hefur oft verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar.

Aðrar niðurstöður

Greint hefur verið frá aukaverkunum á heilaeðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með asenapini en það bendir ekki til þess að tíðni sé umfram það sem búast má við hjá fullorðnum milli 18 og 65 ára.

Asenapin hefur deyfandi eiginleika. Vanskynnæmi í munni og náladofi í munni getur komið fram strax eftir lyfjagjöf og gengur venjulega til baka innan 1 klst.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum meðhöndluðum með asenapini, þ.m.t. bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, ofnæmisbjúg, þrota í tungu og hálsi (bjúgur í koki).

Börn

Asenapin er ekki ætlað til meðferðar á börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Klínískt mikilvægar aukaverkanir sem greindust í rannsókn hjá börnum með geðhvarfasýki og geðklofa voru svipaðar þeim sem sástu í rannsóknnum hjá fullorðnum með geðhvarfasýki og geðklofa.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$ og a.m.k. tvöföld tíðni miðað við lyfleysu) sem greint var frá hjá börnum með geðhvarfasýki I voru svefndrungi, slævandi áhrif, sundl, truflun á bragðskyni, vanskynnæmi í munni, náladofi í munni, ógleði, aukin matarlyst, þreyta og þyngdaraukning (sjá kaflann *þyngdaraukning* hér frammar).

Algengustu aukaverkanirnar (hlutfall sjúklinga $\geq 5\%$ og a.m.k. tvöföld tíðni miðað við lyfleysu) sem greint var frá hjá börnum með geðklofa voru svefndrungi, slævandi áhrif, hvíldaróþol, sundl, vanskynnæmi í munni. Tölfræðilega marktækt hærri tíðni sjúklinga voru með $\geq 7\%$ þyngdaraukningu (frá grunnlínu til endapunkts) borið saman við lyfleysu (3,1%) fyrir Sycrest 2,5 mg tvisvar á sólarhring (9,5%) og Sycrest 5 mg tvisvar á sólarhring (13,1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá fáeinum tilvikum ofskömmunar asenapins. Áætlaðir skammtar sem greint var frá voru á milli 15 og 400 mg. Yfirleitt var ekki vitað hvort asenapin hafi verið tekið inn undir tungu. Aukaverkanir tengdar meðferð voru m.a. æsingur og rugl, hvíldaróþol, vanskynnæmi í munni og andliti, slævandi áhrif og einkennalausar breytingar á hjartalínuriti (hægsláttur, ofanslegils aukaslög, leiðnitruflun í slegli).

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmun Sycrest. Ekkert sértækt mótefni er til gegn Sycrest. Ganga þarf úr skugga um hvort einhver önnur lyf hafi verið tekin. Fylgjast þarf með hjarta- og æðakerfi vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana og meðhöndlun á ofskömmun á að beinast að stuðningsmeðferð, viðhalda súrefnismettun og öndun og meðhöndla einkenni.

Lágþrýstingur og lost á að meðhöndla með viðeigandi hætti svo sem með vökvagjöf í bláæð og/eða með adrenvirkum lyfjum (ekki skal nota adrenalín og dópamín þar sem beta örvun getur aukið lágþrýsting vegna alfa hömlunar af völdum Sycrest). Við alvarleg utanstrýtueinkenni skal gefa andkólínvirk lyf. Sjúklingur skal vera áfram undir nákvæmu eftirliti þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AH05

Verkunarháttur

Verkunarháttur asenapins er ekki þekktur að fullu. Byggt á lyfjafraði viðtakans er hins vegar gert ráð fyrir að verkun asenapins sé vegna samsettra hamlandi áhrifa á D2 og 5-HT2A viðtaka. Áhrif á aðra viðtaka t.d. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 og α 2-adrenvirka viðtaka getur einnig stuðlað að klínískum áhrifum asenapins.

Lyfhrif

Asenapin sýnir mikla sækni í serótónin 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, og 5-HT7 viðtaka, dópamín D2, D3, D4 og D1 viðtaka, α 1 og α 2 adrenvirka viðtaka og histamín H1 viðtaka og miðlungsmikla sækni í H2 viðtaka. Í *in vitro* greiningum verkar asenapin sem antagonist á þessa viðtaka. Asenapin hefur enga merkjanlega sækni í kólínvirka múskarínviðtaka.

Verkun

Verkun á geðhvarfasýki I

Verkun asenapins var metin í tveimur (svipað uppbyggðum) þriggja vikna, slembiröðuðum, tvíblindum, einlyfja- samanburðarrannsóknnum með sveigjanlegum skömmtum með lyfleysu og virku efni (olanzapín) með 488 og 489 sjúklingum í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I með eða án geðrofs samkvæmt greiningarviðmiðum DSM-IV. Allir sjúklingar uppfylltu greiningarviðmið samkvæmt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) fyrir geðhvarfasýki I, yfirstandandi geðhæðarlotu (DSM-IV 296.4x) eða blandaða lotu (DSM-IV 296.6x) og voru með ≥ 20 stig samkvæmt Young Mania Rating Scale (YMRS) við skimum og í upphafi. Sjúklingar með tíðar geðslagssveiflur (rapid cycling) tóku ekki þátt í rannsóknunum. Asenapin var fremra lyfleysu í að draga úr einkennum geðhæðar á þriggja vikna tímabili. Punktspá (point estimate) [95 % CI] fyrir breytingu á upphafsgildi að endapunkti samkvæmt YMRS með LOCF greiningu í þessum tveimur rannsóknnum var eftirfarandi:

-11,5 [-13,0; -10,0] fyrir asenapin á móti -7,8 [-10,0; -5,6] fyrir lyfleysu og

-10,8 [-12,3; -9,3] fyrir asenapin á móti -5,5 [-7,5; -3,5] fyrir lyfleysu.

Tölfræðilega marktækur munur á asenapini og lyfleysu sást allt frá degi 2.

Sjúklingar úr þessum tveimur þriggja vikna lykilrannsóknum voru rannsakaðir í 9 vikur til viðbótar í framlengdri rannsókn. Í rannsókninni var sýnt fram á að verkun hélst meðan á lotu stóð eftir 12 vikna slembivalsmeðferð.

Þriggja vikna tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu með föstum skömmtum og samhliða hópum með einstaklingum með geðhvarfasýki I með bráðar geðhæðarlotur eða blandaðar lotur með 367 sjúklingum þar sem 126 fengu lyfleysu, 122 fengu asenapin 5 mg tvisvar á sólarhring og 119 fengu asenapin 10 mg tvisvar á sólarhring studdi tilgátu um meginverkun. Báðir asenapin skammtarnir (5 mg tvisvar á sólarhring og 10 mg tvisvar á sólarhring) voru fremri lyfleysu og sýndu tölfraðilega marktæka jákvæða breytingu á heildarstigum YMRS frá grunnildri til 21. dags samanborið við lyfleysu. Byggt á LOCF greiningu sem tók til allra sjúklinga sem fengu meðferð var mismunur á meðalbreytingu minnstu kvaðrata frá grunnildri til 21. dags á heildarstigum YMRS á asenapini 5 mg tvisvar á sólarhring og lyfleysu -3,1 stig (95 % CI [-5,7; -0,5]; p gildi = 0,0183). Mismunur á meðalbreytingu minnstu kvaðrata frá grunnildri til 21. dags á heildarstigum YMRS á asenapini 10 mg tvisvar á sólarhring og lyfleysu var -3,0 stig (95 % CI [-5,6; -0,4]; p gildi = 0,0244). Tölfraðilega marktækur munur á asenapini og lyfleysu kom í ljós strax á 2. degi. Í þessari skammtíma samanburðarrannsókn með föstum skömmtum var ekkert sem benti til viðbótarávinninga með skammtinum 10 mg tvisvar á sólarhring samanborið við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Í 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með 326 sjúklingum í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I, með eða án geðrofs sem að hluta til svöruðu ekki tveggja vikna einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í læknanlegri blóðþéttni, kom fram að asenapin sem viðbótar meðferð var fremri einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í viku 3, punktspá (point estimate) [95 % CI] fyrir breytingu á upphafsgildi að endapunkti samkvæmt YMRS með LOCF greiningu voru -10,3 [-11,9; -8,8] fyrir asenapin og -7,9 [-9,4; -6,4] fyrir lyfleysu og viku 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] fyrir asenapin og -9,3 [-11,8; -7,6] fyrir lyfleysu) við að draga úr einkennum geðhæðar.

Börn

Asenapin er ekki ætlað til meðferðar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Öryggi og verkun Sycrest var metin hjá 403 börnum með geðhvarfasýki I sem tóku þátt í stakri 3 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar af fengu 302 sjúklingar Sycrest í föstum skömmtum á bilinu 2,5 mg til 10 mg tvisvar á sólarhring. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu tölfraðilega marktæka yfirburði við að bæta heildarstig samkvæmt YMRS miðað við breytingu frá grunnildri til 21. dags fyrir alla þrjá Sycrest skammtana samanborið við lyfleysu. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma verkun í 50 vikna, opinni framlengdri rannsókn án samanburðar. Klínískt mikilvægar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá börnum voru almennt svipaðar og í rannsóknum hjá fullorðnum. Hinsvegar virtust meðferðartengdar aukaverkanir á þyngdaraukningu og á blóðfitu í plasma vera meiri en aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá fullorðnum.

Ekki var sýnt fram á verkun Sycrest í 8 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skömmtum, 2,5 og 5 mg tvisvar á sólarhring, hjá 306 unglingum á aldrinum 12-17 ára með geðklofa.

Sycrest rannsóknir hjá börnum voru framkvæmdar með því að nota bragðbættar tungurótartöflur. Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sycrest hjá einum eða fleiri undirhópum barna við geðhvarfasýki I (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Asenapin frásogast hratt og hámarksblóðþéttni næst innan 0,5 til 1,5 klst eftir gjöf undir tungu. Heildaraðgengi eftir 5 mg asenapin undir tungu er 35 %. Heildaraðgengi eftir inntöku er lítið (< 2 % eftir töflur til inntöku). Neysla vatns nokkrum (2 eða 5) mínútum eftir gjöf asenapins dregur úr útsetningu fyrir asenapini (19 % og 10 %). Því skal forðast mat og drykk í 10 mínútur eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Asenapin dreifist hratt og dreifingarrúmmál er mikið (u.þ.b. 20-25 l/kg) sem bendir til víðtækrar dreifingar utan æða. Asenapin er mikið próteinbundið (95 %) í plasma m.a. við albúmin og α 1-sýru glýkóprótein.

Umbrot

Asenapin umbrotnar að miklu leyti. Aðalumbrotsferlar asenapins eru bein glúkúróníðtenging (fyrir tilstilli UGT1A4) og oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 (aðallega CYP1A2 en að einhverju leyti einnig 2D6 og 3A4) og metýlsvipting. Í *in vivo* rannsókn hjá mönnum með geislamerktu asenapini var asenapin N⁺-glúkúróníð aðalumbrotsefnið í plasma; önnur voru m.a. N-desmethylassenapin, N-demethylassenapin, N-carbamoyl glúkúróníð og óbreytt asenapin í minna magni. Virkni Sycrest er aðallega vegna móðurefnisins.

Asenapin er vægur CYP2D6 hemill. Asenapin hvetur ekki virkni CYP1A2 eða CYP3A4 hjá ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum. Fjöldi rannsókna á milliverkunum lyfja hafa verið gerðar á gjöf asenapins samtímis þekktum hemlum, hvötum eða hvarfefnum þessara umbrotsferla (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Úthreinsun asenapins er hröð þ.e. 52 l/klst. eftir gjöf í bláæð. Í rannsóknum á massajafnvægi kom meirihluti af geislavirkum skammti fram í þvagi (u.þ.b. 50 %) og hægðum (u.þ.b. 40 %) en aðeins lítið magn skilst út í hægðum (5-16 %) sem óbreytt efni. Í kjölfar hraðari útskilnaðarfasa er lokahelmingunartími asenapins u.þ.b. 24 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Þegar skammtar eru auknir úr 5 mg í 10 mg tvisvar á sólarhring (2-föld aukning) varð minni aukning en línuleg (1,7-föld) bæði varðandi útsetningu og hámarksþéttni. Þar sem aukning C_{max} og AUC er minni en hlutfallsleg aukning miðað við skammtaaukningu má draga þá ályktun að frásog frá munnslímhúð sé takmarkað þegar lyfið er gefið undir tungu.

Eftir skammta tvisvar á sólarhring næst stöðug þéttni innan þriggja daga. Almennt eru lyfjahvörf við stöðuga þéttni asenapins svipuð lyfjahvörfum eftir stakan skammt.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf asenapins voru svipuð hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) varð útsetning fyrir asenapini 7-föld (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf asenapins eftir stakan 5 mg skammt voru svipuð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi og einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi.

Reynsla með asenapin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín, liggur ekki fyrir.

Aldraðir

Hjá öldruðum (milli 65 og 85 ára) var útsetning asenapins u.þ.b. 30 % hærri en hjá yngri fullorðnum.

Börn (börn og unglingar)

Í rannsókn á lyfjahvörfum með bragðlausum tungurótartöflum, voru lyfjahvörf asenapins hjá unglíngum (12 til 17 ára, að báðum meðtöldum) svipuð og hjá fullorðnum eftir 5 mg tvisvar á sólarhring. Hjá unglíngum varð ekki aukning á útsetningu eftir 10 mg tvisvar á sólarhring miðað við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Í annarri rannsókn á lyfjahvörfum með bragðbættum tungurótartöflum leiddu 10 mg tvisvar á sólarhring hjá börnum (10 til 17 ára, að báðum meðtöldum) til aukningar á útsetningu fyrir asenapini sem var u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð samanborið við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Kyn

Greining á lyfjahvörfum bendir ekki til mismunar á lyfjahvörfum asenapins hjá konum og körlum.

Kynstofn

Greining á lyfjahvörfum bendir ekki til mismunar á lyfjahvörfum asenapins hjá ólíkum kynþáttum.

Reykingar

Greining á lyfjahvörfum bendir til að reykingar sem hvata CYP1A2, hafi engin áhrif á úthreinsun asenapins. Í sérstakri rannsókn kom fram að reykingar samtímis gjöf 5 mg skammts undir tungu hafi engin áhrif á lyfjahvörf asenapins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum sýna aðallega skammtaháð lyfjafræðileg áhrif eins og slævandi áhrif. Enn fremur komu fram áhrif á mjólkurkirtla fyrir tilstilli prólaktíns og truflun á gangmálum. Hjá hundum komu eituráhrif á lifur fram við stóra skammta til inntöku en sáust ekki við endurtekna skammta í æð. Asenapin hefur einhverja sækni í vefi sem innihalda melanín. Hins vegar komu engar eiturverkanir fram sem valda ljósnæmi í *in vitro* rannsóknum. Auk þess sýndu vefjameinafræðirannsóknir á augum hunda sem höfðu fengið langtímameðferð með asenapini engin merki um eiturverkun á augu sem bendir til að ekki sé hættu á eiturverkunum sem valda ljósnæmi. Asenapin hafði ekki eituráhrif á erfðaeftni í röð prófana. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum við gjöf undir húð hjá rottum og músum varð ekki aukning á æxlum. Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram í skömmtum sem taldir eru vera langt yfir hámarksskömmtum fyrir menn sem bendir lítillar klínískrar þýðingar.

Asenapin dró ekki úr frjósemi hjá rottum og olli ekki vansköpun hjá rottum og kanínum. Rannsóknir á æxlun hjá rottum og hundum sýndu eituráhrif á fósturvísa. Asenapin hafði væg eituráhrif hjá móður og lítilsháttar seinkun á beinmyndun. Asenapin hafði áhrif á líkamsþyngd unगाfullra kanína á tímabili líffæramyndunar við stóra skammta eða 15 mg/kg tvisvar á sólarhring. Við þennan skammt minnkaði líkamsþyngd fósturs. Þegar asenapin var gefið unगाfullum kanínum í bláæð hafði það ekki eiturverkun á fósturvísa í för með sér. Hjá rottum sáust eiturverkanir á fósturvísa og fóstur (aukin tíðni missis eftir hreiðrun, minnkuð fósturþyngd og seinkun á beinmyndun) eftir inntöku og lyfjagjöf í æð á tímabili líffæramyndunar eða alla meðgönguna. Aukinn dauði afkvæma kom fram hjá rottum meðhöndluðum á meðgöngu og meðan á mjólkurgjöf stóð. Í rannsókn þar sem ungum var víxlað var ályktað að aukin dánartíðni í kringum og eftir fæðingu í tengslum við asenapin væri af völdum skaða á unगाviðinu frekar en breyttrar hegðunar mæðranna við umönnun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gelatína
Mannítól (E421)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Samlímdar álþynnur sem hægt er að fletta sundur með 20, 60 eða 100 tungurótartöflum í öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Sycrest 10 mg tungurórtartöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tungurórtartafla inniheldur 10 mg asenapín (sem maleat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tungurórtartafla

Kringlótt, hvít til beinhvít tungurórtartafla, merkt „10“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Sycrest er ætlað til meðferðar á meðalalvarlegum eða alvarlegum geðhæðarlotum í tengslum við geðhvarfasýki I hjá fullorðnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Sycrest einlyfjameðferð er 5 mg tvisvar á sólarhring. Annar skammturinn er tekinn að morgni og hinn að kvöldi. Skammtinn má auka í 10 mg tvisvar á sólarhring samkvæmt einstaklingsbundinni klínískri svörun og þoli. Sjá kafla 5.1. Við samsetta meðferð er ráðlagður upphafsskammtur 5 mg tvisvar á sólarhring. Auka má skammtinn í 10 mg tvisvar á sólarhring en það er einstaklingsbundið og ræðst af klínískri svörun og þoli sjúklings.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Gæta skal varúðar við notkun Sycrest hjá öldruðum. Takmarkaðar upplýsingar eru um verkun hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Fyrirliggjandi upplýsingar lyfjahvörf eru tilgreindar í kafla 5.2.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Reynsla með asenapín hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín, liggur ekki fyrir.

Skert lifrarástarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi. Ekki er hægt að útiloka hugsanlega hækkun á plasmabéttni asenapíns hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh B), því skal gæta varúðar. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh C) var 7-föld aukning á útsetningu fyrir asenapíni. Því er Sycrest ekki ráðlagt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi.

Börn

Rannsókn á lyfjahvörfum og skammtíma rannsókn á öryggi og verkun voru gerðar hjá börnum (á aldrinum 10-17 ára) í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I. Langtíma öryggi lyfsins hjá þessum hópi var metið í opinni, framlengdri 50 vikna rannsókn án samanburðar.

Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Ekki á að taka töfluna úr þynnunni fyrr en rétt fyrir inntöku. Hendur eiga að vera þurrar þegar taflan er snert. Ekki á að þrýsta töflunni gegnum töfluspjaldið. Töfluspjaldið á hvorki að skera né rífa. Draga á litaða flipann aftur og fjarlægja töfluna varlega. Ekki á að mylja töfluna.

Til að tryggja sem best frásög á að setja Sycrest tungurótartöfluna undir tungu og láta hana leysast upp að fullu. Taflan leysist upp í munnvatni á nokkrum sekúndum. Sycrest tungurótartöflu á hvorki að tyggja né gleypa. Forðast á að borða eða drekka í 10 mínútur eftir töku lyfsins. Þegar Sycrest er tekið ásamt öðrum lyfjum á að taka það síðast.

Sycrest er ekki ráðlagt hjá sjúklingum sem geta ekki fylgt leiðbeiningum um lyfjagjöf þar sem aðgengi asenapins er lítið þegar það er gleyp ($< 2\%$ fyrir töflu til inntöku).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aldraðir með geðrof tengt vitglöpum

Aukin hættu er á dauðsföllum hjá öldruðum með geðrof tengt vitglöpum sem fá meðferð með geðrofslyfjum.

Meðferð með Sycrest er ekki viðurkennd hjá sjúklingum með geðrof tengt vitglöpum og er ekki ráðlögð hjá þeim sjúklingum.

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome)

Greint hefur verið frá illkynja sefunarheilkenni (NMS) í tengslum við geðrofslyf, m.a. asenapin, þar sem einkenni geta verið ofurhiti, vöðvastífleiki, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), breyting á meðvitund og hækkun á kreatínfosfókínasa í sermi. Önnur klínísk einkenni sem geta komið fram eru m.a. vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun.

Ef einkenni sem benda til sefunarheilkennis koma fram verður að hætta notkun Sycrest.

Krampar

Í klínískum rannsóknum var sjaldan greint frá krömpum í tengslum við meðferð með asenapini. Því skal fara með gát þegar asenapin er notað hjá sjúklingum sem hafa sögu um krampa eða sem hafa sjúkdóma sem tengjast krömpum.

Sjálfsvíg

Hætta á sjálfsvígstilraunum fylgja geðrofi og geðhvörfum og fylgjast skal náið með sjúklingum í mikilli áhættu meðan á meðferðinni stendur.

Réttstöðuprýstingsfall

Asenapin getur valdið réttstöðuprýstingsfalli og yfirliði, sérstaklega í upphafi meðferðar, líklega vegna hömlunar á α 1- adrenvirkni. Aldraðir sjúklingar eru sérstaklega í hættu á að fá réttstöðuprýstingsfall (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum var einstaka sinnum greint frá yfirliði meðan á meðferð með Sycrest stóð. Gæta skal varúðar við notkun Sycrest hjá öldruðum sjúklingum og sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun, hjartadrep eða blóðþurrð í hjarta, leiðnitruflanir), sjúkdóm í heilaeðum eða aðra sjúkdóma sem gera sjúkling móttækilegan fyrir lágþrýstingi (t.d. vessaþurrð, blóðþurrð).

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia):

Lyf sem blokka dópamínviðtaka hafa tengst síðkominni hreyfitruflun sem einkennist af taktbundnum, ósjálfráðum hreyfingum, einkum í tungu og/eða andliti. Einstaka sinnum var greint frá síðkomnum hreyfitruflunum í klínískum rannsóknum meðan á meðferð með asenapini stóð. Utanstrýtueinkenni er áhættuþáttur fyrir síðkomna hreyfitruflun. Ef einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingum sem fá Sycrest þarf hugsanlega að hætta meðferð.

Hækkun prólaktíns í blóði

Hækkun prólaktíns kom fram hjá sumum sjúklingum sem fengu Sycrest. Greint var frá nokkrum aukaverkunum sem tengdust óeðlilegum prólaktíngildum.

QT bil

Asenapin virðist ekki vera tengt klínískt marktækri lengingu á QT bili. Gæta skal varúðar þegar Sycrest er gefið sjúklingum með þekktan hjarta- og æðasjúkdóm eða fjölskyldusögu um lengingu á QT bili og þegar það er notað samtímis öðrum lyfjum sem geta valdið lengingu á QT bili.

Blóðsykurhækkun og sykursýki

Einstaka sinnum hefur verið greint verið frá blóðsykurhækkun eða versnun sykursýki við meðferð með asenapini. Mat á tengslum á milli ódæmigerðra geðrofslyfja og óeðlilegra glúkósagilda er flókið vegna hugsanlegrar aukningar á meðaláhættu (background risk) á sykursýki hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfasýki og vegna aukinnar tíðni sykursýki almennt. Viðeigandi klínískt eftirlit er ráðlagt hjá sjúklingum með sykursýki og sjúklingum sem eru í aukinn hættu á að fá sykursýki.

Kyngingartregða

Starfrænar truflanir í vélinda og ásvelging hafa tengst geðrofsmeðferð. Einstaka sinnum hefur verið greint frá kyngingartregðu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Sycrest.

Stjórnun líkamshita

Truflun á hæfni líkamans til að lækka líkamshita hefur verið tengt geðrofslyfjum. Ályktað hefur verið út frá klínískum rannsóknum að vantemprun líkamshita sem er klínískt marktæk virðist ekki tengjast asenapini. Gæta skal varúðar við gjöf Sycrest þegar við aðstæður sem geta átt þátt í að hækka líkamshita, t.d. hjá sjúklingum sem stunda erfiða líkamspjálfun, eru í miklum hita, fá samhliða lyf sem hafa andkólínvirk áhrif eða hjá sjúklingum með vessapurrd.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir asenapini eykst 7-falt hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Því er Sycrest ekki ráðlagt hjá þeim sjúklingum.

Parkinsonsjúkdómur og Lewy sjúkdómur (Lewy bodies)

Læknar eiga að meta áhættu á móti ávinningi við ávísun Sycrest handa sjúklingum með Parkinsonsjúkdóm eða Lewy sjúkdóm þar sem báðir hóparnir geta verið í aukinni hættu á að fá illkynja sefunarheilkenni auk þess að vera með aukið næmi fyrir geðrofslyfjum. Þetta aukna næmi getur auk utanstrýtueinkenna komið fram sem rugl, skert meðvitund, óstöðugleiki (postural instability) þannig að sjúklingurinn dettur oft.

Byltur

Asenapin getur valdið aukaverkunum t.d. svefndruna, réttstöðuprýstingsfalli, sundli og utanstrýtueinkennum sem getur orðið til þess að sjúklingur detti og beinbrotni eða fái aðra áverka. Sjúklinga sem eru í hættu á að detta á að meta áður en asenapini er ávísað.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Með hliðsjón af frumverkun asenapins á miðtaugakerfið (sjá kafla 4.8), skal gæta varúðar þegar það er notað ásamt öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið. Ráðleggja skal sjúklingum að forðast áfengi meðan Sycrest er tekið.

Önnur lyf sem geta haft áhrif á Sycrest

Úthreinsun asenapins fer aðallega fram með beinni glúkúróníðtengingu með UGT1A4 og oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 (aðallega CYP1A2). Hugsanleg áhrif á hemla og hvata nokkurra þessara ensímferla á lyfjahvörf asenapins voru rannsökuð, sérstaklega fluvoxamín (CYP1A2 hemill), paroxetín (CYP2D6 hemill), imipramín (CYP1A2/2C19/3A4 hemill), címetidín (CYP3A4/2D6/1A2 hemill), carbamazepín (CYP3A4/1A2 hvati) og valpróat (UGT hemill). Ekkert milliverkandi lyfjanna hafði marktæk klínísk áhrif á lyfjahvörf asenapins að frátöldu fluvoxamíni.

Við samtímis gjöf á stökum skammti asenapins 5 mg og fluvoxamíni 25 mg tvisvar á sólarhring jókst AUC fyrir asenapin um 29 %. Við meðferðarskammt af fluvoxamíni má búast við meiri aukningu á plasmabéttni asenapins. Því skal gæta varúðar þegar asenapin og fluvoxamín eru gefin samtímis.

Sycrest getur haft áhrif á önnur lyf

Vegna hömlunar α 1-adrenvirgni sem eykur hættu á réttstöðuprýstingsfalli (sjá kafla 4.4) getur Sycrest aukið áhrif sumra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Asenapin getur blokkað áhrif levodopa og dópamínörva. Ef þessi samsetning er talin nauðsynleg á að ávísa minnsta skammti af hvoru lyfi, sem ber árangur.

In vitro rannsóknir benda til að asenapin sé vægur CYP2D6 hemill. Í klínískri rannsókn á milliverkunum lyfja þar sem áhrif á hömlun asenapins á CYP2D6 voru rannsökuð kom eftirfarandi í ljós:

- Eftir samtímis gjöf dextromethorphans og asenapins hjá heilbrigðum einstaklingum var hlutfall dextrophan/dextromethorphan (DX/DM) haft sem mælikvarði á CYP2D6 virkni. Til marks um hömlun CYP2D6 lækkaði DX/DM hlutfall í 0,43 við meðferð með 5 mg af asenapini tvisvar á sólarhring. Í sömu rannsókn lækkaði DX/DM hlutfall í 0,032 við meðferð með 20 mg af paroxetíni á sólarhring.
- Í annari rannsókn hafði samtímis gjöf 75 mg af imipramíni ásamt stökum 5 mg skammti af asenapini engin áhrif á plasmabéttni umbrotsefnisins desipramíns (CYP2D6 hvarfefni).
- Þegar 20 mg af stökum skammti af paroxetíni (CYP2D6 hvarfefni og hemill) voru gefin 15 heilbrigðum karlmönnum samtímis meðferð með asenapini tvisvar á sólarhring, jókst útsetning fyrir paroxetíni næstum 2-falt.

In vivo virðist asenapin vera í mesta lagi veikur CYP2D6 hemill. Hins vegar getur asenapin aukið hamlandi áhrif paroxetíns á eigið umbrot.

Því skal gæta varúðar við gjöf Sycrest samtímis lyfjum sem eru bæði hvarfefni og hemlar CYP2D6.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun Sycrest á meðgöngu. Asenapin olli ekki vanskapnaði í dýrarrannsóknunum. Eiturverkanir á móður og fóstur komu fram í dýrarrannsóknunum (sjá kafla 5.3).

Nýfædd ungabörn sem útsett voru fyrir geðlyfjum (m.a. Sycrest) síðustu þrjá mánuði meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefndrunga, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder) hjá nýfæddum ungabörnum. Því skal fylgjast náið með nýfæddum ungabörnum.

Sycrest ætti ekki að nota á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar krefjist meðferðar með asenapini og aðeins ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Asenapin skilst út í brjóstamjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort asenapin eða umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk. Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Sycrest stendur.

Frjósemi

Minnkuð frjósemi hefur ekki komið fram í forklínískum rannsóknum.(sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Asenapin getur valdið svefnhöfga og slævandi áhrifum. Því skal vara sjúklinga við að aka og nota vélar þar til sémileg víska er fengin um að meðferð með Sycrest hafi ekki neikvæð áhrif á þessa hæfni (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í tengslum við notkun asenapins í klínískum rannsóknum voru svefnhöfgi og kvíði. Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Fjallað er nánar um aðrar alvarlegar aukaverkanir í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflunni hér að neðan er greint frá aukaverkunum í tengslum við meðferð með asenapini. Taflan er byggð á aukaverkunum sem komu fram í klínískum rannsóknum og/eða eftir markaðssetningu.

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar				Daufkyrningafæð	
Ónæmiskerfi			Ofnæmis viðbrögð		
Efnaskipti og næring		Þyngdaraukning* Aukin matarlyst	Blóðsykur-hækkun		
Geðræn vandamál	Kvíði				
Taugakerfi	Svefnhöfgi	Trufluð vöðvaspenna Hvíldaróþol Hreyfitregða Parkinson heilkenni Slævandi áhrif Sundl Bragðskynstruflun	Yfirlið Krampar Utanstrýtueinkenni Tormæli Fótaóeirð	Illkynja sefunarheilkenni	
Augu				Sjónstillingar-örðugleikar	
Hjarta			Hægur sínustaktur Greinrof Lenging á QT bili sem fram kemur á hjartalínuríti Sínushraðtaktur		
Æðar			Réttstöðuprýstingsfall Lágprýstingur		

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti				Lungnasegarek	
Meltingarfæri		Vanskynnæmi í munni Ógleði Mikil munnvatnsframleiðsla	Þroti í tungu Kyngingartregða Tungusviði Náladofi í munni Sár í slímhúð í munni (sáramyndun, blöðrumyndun og bólga)		
Lifur og gall		Hækkun alanín amínótransferasa (ALT)			
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvastífleiki		Rákvöðvalýsa	
Áverkar og eitranir					Byltur*
Meðganga, sængurlega og burðarmál					Heilkenni lyfjafráhrarfs hjá nýburum (sjá 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst			Truflun á kynlífi Tíðateppa	Brjóstastækkun hjá körlum Mjólkurflæði	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta			

* Sjá undirkaflann „Byltur“ hér á eftir

Lýsing á völdum aukaverkunum

Utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum kom fram hærri tíðni utanstrýtueinkenna hjá sjúklingum sem fengu asenapin miðað við þá sem fengu lyfleysu (15,4 % á móti 11,0 %).

Í skammtíma (6 vikna) rannsóknum á geðklofa virðast vera skammtaháð tengsl við hvíldaróþol hjá sjúklingum sem fengu asenapin og aukin tilhneiging til Parkinson heilkennis við stærri skammta.

Í lítilli rannsókn á lyfjahvörfum virtust börn vera viðkvæmari fyrir truflun á vöðvaspennu við fyrstu skammta af asenapini þegar skammtur var ekki aukinn smám saman (sjá kafla 5.2). Í klínískum rannsóknum á börnum þar sem skammtur var aukinn smám saman kom fram að truflun á vöðvaspennu var svipuð og sést í rannsóknum á fullorðnum.

Þyngdaraukning

Í sameinuðum skammtíma og langtíma rannsóknum á geðklofa og geðhæðarlotum tengdum geðhvörfum hjá fullorðnum var meðaltals breyting á líkamsþyngd 0,8 kg hjá hópnum sem fékk asenapin. Hlutfall einstaklinga með klínískt marktæka þyngdaraukningu ($\geq 7\%$ þyngdaraukning við endapunkt miðað við upphafsgildi) í skammtíma rannsóknum á geðklofa var 5,3 % hjá asenapin hópnum samanborið við 2,3 % hjá lyfleysu hópnum. Hlutfall einstaklinga sem þyngdust klínískt marktækt ($\geq 7\%$ þyngdaraukning við endapunkt miðað við upphafsgildi) í skammtíma rannsóknum

með sveigjanlegum skömmtum á geðhæðarlotum var 6,5 % hjá asenapin hópnum samanborið við 0,6 % hjá lyfleysu hópnum.

Í þriggja vikna, slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skömmtum á öryggi og verkun hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára með geðhvarfasýki I, var meðaltalsbreyting á þyngd frá grunnlínu að endapunkti hjá hópnum sem fengu lyfleysu eða asenapin 2,5 mg, 5 mg og 10 mg tvisvar á dag 0,48, 1,72, 1,62 og 1,44 kg í þessari röð. Hlutfall einstaklinga með klínískt marktæka þyngdaraukningu ($\geq 7\%$ þyngdaraukning frá grunnlínu að degi 21) var 14,1% hjá hópnum sem fékk asenapin 2,5 mg tvisvar á dag, 8,9% hjá hópnum sem fékk asenapine 5 mg tvisvar á dag og 9,2% hjá hópnum sem fékk asenapine 10 mg tvisvar á dag samanborið við 1,1% hjá lyfleysuhópnum. Í langtíma framlengdri rannsókn (50 vikur) þyngdust samtals 34,8 % einstaklinga klínískt marktækt (þ.e. $\geq 7\%$ aukning líkamsþyngdar við endapunkt). Alls var meðaltalsþyngdaraukning við endapunkt 3,5 (5,76) kg.

Réttstöðuþrýstingsfall

Tíðni réttstöðuþrýstingsfalls hjá öldruðum var 4.1 % miðað við 0,3 % hjá sameinuðu þýði 2/3 stigs rannsóknar.

Byltur

Byltur geta orðið vegna einnar eða fleiri aukaverkana t.d.: svefndrungi, réttstöðuþrýstingsfall, sundl, utanstrýtueinkenni.

Liffrænsím

Skammvinnri, einkennalausri hækkun á lifrar transamínösum, alanín transferasa (ALT) og aspartat transferasa (AST) hefur oft verið lýst, sérstaklega í upphafi meðferðar.

Aðrar niðurstöður

Greint hefur verið frá aukaverkunum á heilaeðar hjá sjúklingum sem fá meðferð með asenapini en það bendir ekki til þess að tíðni sé umfram það sem búast má við hjá fullorðnum milli 18 og 65 ára.

Asenapin hefur deyfandi eiginleika. Vanskynnæmi í munni og náladofi í munni getur komið fram strax eftir lyfjagjöf og gengur venjulega til baka innan 1 klst.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu hjá sjúklingum meðhöndluðum með asenapini, þ.m.t. bráðaofnæmis-/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum, ofnæmisbjúg, þrota í tungu og hálsi (bjúgur í koki).

Börn

Asenapin er ekki ætlað til meðferðar á börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Klínískt mikilvægar aukaverkanir sem greindust í rannsókn hjá börnum með geðhvarfasýki og geðklofa voru svipaðar þeim sem sáust í rannsóknnum hjá fullorðnum með geðhvarfasýki og geðklofa.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$ og a.m.k. tvöföld tíðni miðað við lyfleysu) sem greint var frá hjá börnum með geðhvarfasýki I voru svefndrungi, slævandi áhrif, sundl, truflun á bragðskyni, vanskynnæmi í munni, náladofi í munni, ógleði, aukin matarlyst, þreyta og þyngdaraukning (sjá kaflann *þyngdaraukning* hér frammar).

Algengustu aukaverkanirnar (hlutfall sjúklinga $\geq 5\%$ og a.m.k. tvöföld tíðni miðað við lyfleysu) sem greint var frá hjá börnum með geðklofa voru svefndrungi, slævandi áhrif, hvíldaróþol, sundl, vanskynnæmi í munni. Tölfræðilega marktækt hærri tíðni sjúklinga voru með $\geq 7\%$ þyngdaraukningu (frá grunnlínu til endapunkts) borið saman við lyfleysu (3,1%) fyrir Sycrest 2,5 mg tvisvar á sólarhring (9,5%) og Sycrest 5 mg tvisvar á sólarhring (13,1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Greint hefur verið frá fáeinum tilvikum ofskömmunar asenapins. Áætlaðir skammtar sem greint var frá voru á milli 15 og 400 mg. Yfirleitt var ekki vitað hvort asenapin hafi verið tekið inn undir tungu. Aukaverkanir tengdar meðferð voru m.a. æsingur og rugl, hvíldaróþol, vanskynnæmi í munni og andliti, slævandi áhrif og einkennalausar breytingar á hjartalínuriti (hægsláttur, ofanslegils aukaslög, leiðnitruflun í slegli).

Engar sértækar upplýsingar liggja fyrir um meðferð við ofskömmun Sycrest. Ekkert sértækt mótefni er til gegn Sycrest. Ganga þarf úr skugga um hvort einhver önnur lyf hafi verið tekin. Fylgjast þarf með hjarta- og æðakerfi vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana og meðhöndlun á ofskömmun á að beinast að stuðningsmeðferð, viðhalda súrefnismettun og öndun og meðhöndla einkenni. Lágþrýstingur og lost á að meðhöndla með viðeigandi hætti svo sem með vökvagjöf í bláæð og/eða með adrenvirkum lyfjum (ekki skal nota adrenalín og dópamín þar sem beta örvun getur aukið lágþrýsting vegna alfa hömlunar af völdum Sycrest). Við alvarleg utanstrýtueinkenni skal gefa andkólínvirk lyf. Sjúklingur skal vera áfram undir nákvæmu eftirliti þar til hann hefur náð sér.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AH05

Verkunarháttur

Verkunarháttur asenapins er ekki þekktur að fullu. Byggt á lyfjafraði viðtakans er hins vegar gert ráð fyrir að verkun asenapins sé vegna samsettra hamlandi áhrifa á D2 og 5-HT2A viðtaka. Áhrif á aðra viðtaka t.d. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 og α 2-adrenvirka viðtaka getur einnig stuðlað að klínískum áhrifum asenapins.

Lyfhrif

Asenapin sýnir mikla sækni í serótónin 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5HT5, 5-HT6, og 5-HT7 viðtaka, dópamín D2, D3, D4 og D1 viðtaka, α 1 og α 2 adrenvirka viðtaka og histamín H1 viðtaka og miðlungsmikla sækni í H2 viðtaka. Í *in vitro* greiningum verkar asenapin sem antagonist í þessa viðtaka. Asenapin hefur enga merkjanlega sækni í kólínvirka múskarínviðtaka.

Verkun

Verkun á geðhvarfasýki I

Verkun asenapins var metin í tveimur (svipað uppbyggðum) þriggja vikna, slembiröðuðum, tvíblindum, einlyfja- samanburðarrannsóknnum með sveigjanlegum skömmtum með lyfleysu og virku efni (olanzapín) með 488 og 489 sjúklingum í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I með eða án geðrofs samkvæmt greiningarviðmiðum DSM-IV. Allir sjúklingar uppfylltu greiningarviðmið samkvæmt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) fyrir geðhvarfasýki I, yfirstandandi geðhæðarlotu (DSM-IV 296.4x) eða blandaða lotu (DSM-IV 296.6x) og voru með ≥ 20 stig samkvæmt Young Mania Rating Scale (YMRS) við skimun og í upphafi. Sjúklingar með tíðar geðslagssveiflur (rapid cycling) tóku ekki þátt í rannsóknunum. Asenapin var fremra lyfleysu í að draga úr einkennum geðhæðar á þriggja vikna tímabili. Punktspá (point estimate) [95 % CI] fyrir breytingu á upphafsgildi að endapunkti samkvæmt YMRS með LOCF greiningu í þessum tveimur rannsóknnum var eftirfarandi:

-11,5 [-13,0; -10,0] fyrir asenapin á móti -7,8 [-10,0; -5,6] fyrir lyfleysu og

-10,8 [-12,3; -9,3] fyrir asenapin á móti -5,5 [-7,5; -3,5] fyrir lyfleysu.

Tölfræðilega marktækur munur á asenapini og lyfleysu sást allt frá degi 2.

Sjúklingar úr þessum tveimur þriggja vikna lykilrannsóknum voru rannsakaðir í 9 vikur til viðbótar í framlengdri rannsókn. Í rannsókninni var sýnt fram á að verkun hélst meðan á lotu stóð eftir 12 vikna slembivalsmeðferð.

Þriggja vikna tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu með föstum skömmtum og samhliða hópum með einstaklingum með geðhvarfasýki I með bráðar geðhæðarlotur eða blandaðar lotur með 367 sjúklingum þar sem 126 fengu lyfleysu, 122 fengu asenapin 5 mg tvisvar á sólarhring og 119 fengu asenapin 10 mg tvisvar á sólarhring studdi tilgátu um meginverkun. Báðir asenapin skammtarnir (5 mg tvisvar á sólarhring og 10 mg tvisvar á sólarhring) voru fremri lyfleysu og sýndu tölfraðilega marktæka jákvæða breytingu á heildarstigum YMRS frá grunnildri til 21. dags samanborið við lyfleysu. Byggt á LOCF greiningu sem tók til allra sjúklinga sem fengu meðferð var mismunur á meðalbreytingu minnstu kvaðrata frá grunnildri til 21. dags á heildarstigum YMRS á asenapini 5 mg tvisvar á sólarhring og lyfleysu -3,1 stig (95 % CI [-5,7; -0,5]; p gildi = 0,0183). Mismunur á meðalbreytingu minnstu kvaðrata frá grunnildri til 21. dags á heildarstigum YMRS á asenapini 10 mg tvisvar á sólarhring og lyfleysu var -3,0 stig (95 % CI [-5,6; -0,4]; p gildi = 0,0244). Tölfraðilega marktækur munur á asenapini og lyfleysu kom í ljós strax á 2. degi. Í þessari skammtíma samanburðarrannsókn með föstum skömmtum var ekkert sem benti til viðbótarávinninga með skammtinum 10 mg tvisvar á sólarhring samanborið við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Í 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu með 326 sjúklingum í geðhæðarlotu eða blandaðri lotu tengdum geðhvarfasýki I, með eða án geðrofs sem að hluta til svöruðu ekki tveggja vikna einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í læknanlegri blóðþéttni, kom fram að asenapin sem viðbótar meðferð var fremri einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í viku 3, punktspá (point estimate) [95 % CI] fyrir breytingu á upphafsgildi að endapunkti samkvæmt YMRS með LOCF greiningu voru -10,3 [-11,9; -8,8] fyrir asenapin og -7,9 [-9,4; -6,4] fyrir lyfleysu og viku 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] fyrir asenapin og -9,3 [-11,8; -7,6] fyrir lyfleysu) við að draga úr einkennum geðhæðar.

Börn

Asenapin er ekki ætlað til meðferðar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.2).

Öryggi og verkun Sycrest var metin hjá 403 börnum með geðhvarfasýki I sem tóku þátt í stakri 3 vikna tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar af fengu 302 sjúklingar Sycrest í föstum skömmtum á bilinu 2,5 mg til 10 mg tvisvar á sólarhring. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu tölfraðilega marktæka yfirburði við að bæta heildarstig samkvæmt YMRS miðað við breytingu frá grunnildri til 21. dags fyrir alla þrjá Sycrest skammtana samanborið við lyfleysu. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma verkun í 50 vikna, opinni framlengdri rannsókn án samanburðar. Klínískt mikilvægar aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá börnum voru almennt svipaðar og í rannsóknum hjá fullorðnum. Hinsvegar virtust meðferðartengdar aukaverkanir á þyngdaraukningu og á blóðfitu í plasma vera meiri en aukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá fullorðnum.

Ekki var sýnt fram á verkun Sycrest í 8 vikna tvíblindri, slembiraðaðri, samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skömmtum, 2,5 og 5 mg tvisvar á sólarhring, hjá 306 unglingum á aldrinum 12-17 ára með geðklofa.

Sycrest rannsóknir hjá börnum voru framkvæmdar með því að nota bragðbættar tungurótartöflur. Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Sycrest hjá einum eða fleiri undirhópum barna við geðhvarfasýki I (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Asenapin frásogast hratt og hámarksblóðþéttni næst innan 0,5 til 1,5 klst eftir gjöf undir tungu. Heildaraðgengi eftir 5 mg asenapin undir tungu er 35 %. Heildaraðgengi eftir inntöku er lítið (< 2 % eftir töflur til inntöku). Neysla vatns nokkrum (2 eða 5) mínútum eftir gjöf asenapins dregur úr útsetningu fyrir asenapini (19 % og 10 %). Því skal forðast mat og drykk í 10 mínútur eftir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Asenapin dreifist hratt og dreifingarrúmmál er mikið (u.þ.b. 20-25 l/kg) sem bendir til víðtækrar dreifingar utan æða. Asenapin er mikið próteinbundið (95 %) í plasma m.a. við albúmín og α 1-sýru glýkóprótein.

Umbrot

Asenapin umbrotnar að miklu leyti. Aðalumbrotsferlar asenapins eru bein glúkúróníðtenging (fyrir tilstilli UGT1A4) og oxun fyrir tilstilli cýtókróm P450 (aðallega CYP1A2 en að einhverju leyti einnig 2D6 og 3A4) og metýlsvipting. Í *in vivo* rannsókn hjá mönnum með geislamerktu asenapini var asenapin N⁺-glúkúróníð aðalumbrotsefnið í plasma; önnur voru m.a. N-desmethylassenapin, N-demethylassenapin, N-carbamoyl glúkúróníð og óbreytt asenapin í minna magni. Virkni Sycrest er aðallega vegna móðurefnisins.

Asenapin er vægur CYP2D6 hemill. Asenapin hvetur ekki virkni CYP1A2 eða CYP3A4 hjá ræktuðum lifrarfrumum úr mönnum. Fjöldi rannsókna á milliverkunum lyfja hafa verið gerðar á gjöf asenapins samtímis þekktum hemlum, hvötum eða hvarfefnum þessara umbrotsferla (sjá kafla 4.5).

Brotthvarf

Úthreinsun asenapins er hröð þ.e. 52 l/klst. eftir gjöf í bláæð. Í rannsóknum á massajafnvægi kom meirihluti af geislavirkum skammti fram í þvagi (u.þ.b. 50 %) og hægðum (u.þ.b. 40 %) en aðeins lítið magn skilst út í hægðum (5-16 %) sem óbreytt efni. Í kjölfar hraðari útskilnaðarfasa er lokahelmingunartími asenapins u.þ.b. 24 klst.

Línulegt/ólínulegt samband

Þegar skammtar eru auknir úr 5 mg í 10 mg tvisvar á sólarhring (2-föld aukning) varð minni aukning en línuleg (1,7-föld) bæði varðandi útsetningu og hámarksþéttni. Þar sem aukning C_{max} og AUC er minni en hlutfallsleg aukning miðað við skammtaaukningu má draga þá ályktun að frásog frá munnslímhúð sé takmarkað þegar lyfið er gefið undir tungu.

Eftir skammta tvisvar á sólarhring næst stöðug þéttni innan þriggja daga. Almennt eru lyfjahvörf við stöðuga þéttni asenapins svipuð lyfjahvörfum eftir stakan skammt.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahvörf asenapins voru svipuð hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og einstaklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Hjá einstaklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) varð útsetning fyrir asenapini 7-föld (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf asenapins eftir stakan 5 mg skammt voru svipuð hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi stigi og einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Reynsla með asenapin hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, með kreatínín úthreinsun minni en 15 ml/mín, liggur ekki fyrir.

Aldraðir

Hjá öldruðum (milli 65 og 85 ára) var útsetning asenapins u.þ.b. 30 % hærri en hjá yngri fullorðnum.

Börn (börn og unglingar)

Í rannsókn á lyfjahvörfum með bragðlausum tungurótartöflum, voru lyfjahvörf asenapins hjá unglíngum (12 til 17 ára, að báðum meðtöldum) svipuð og hjá fullorðnum eftir 5 mg tvisvar á sólarhring. Hjá unglíngum varð ekki aukning á útsetningu eftir 10 mg tvisvar á sólarhring miðað við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Í annarri rannsókn á lyfjahvörfum með bragðbættum tungurótartöflum leiddu 10 mg tvisvar á sólarhring hjá börnum (10 til 17 ára, að báðum meðtöldum) til aukningar á útsetningu fyrir asenapini sem var u.þ.b. í hlutfalli við skammtastærð samanborið við 5 mg tvisvar á sólarhring.

Kyn

Greining á lyfjahvörfum bendir ekki til mismunar á lyfjahvörfum asenapins hjá konum og körlum.

Kynstofn

Greining á lyfjahvörfum bendir ekki til mismunar á lyfjahvörfum asenapins hjá ólíkum kynþáttum.

Reykingar

Greining á lyfjahvörfum bendir til að reykingar sem hvata CYP1A2, hafi engin áhrif á úthreinsun asenapins. Í sérstakri rannsókn kom fram að reykingar samtímis gjöf 5 mg skammts undir tungu hafi engin áhrif á lyfjahvörf asenapins.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum sýna aðallega skammtaháð lyfjafræðileg áhrif eins og slævandi áhrif. Enn fremur komu fram áhrif á mjólkurkirtla fyrir tilstilli prólaktíns og truflun á gangmálum. Hjá hundum komu eituráhrif á lifur fram við stóra skammta til inntöku en sáust ekki við endurtekna skammta í æð. Asenapin hefur einhverja sækni í vefi sem innihalda melanín. Hins vegar komu engar eiturverkanir fram sem valda ljósnæmi í *in vitro* rannsóknum. Auk þess sýndu vefjameinafræðirannsóknir á augum hunda sem höfðu fengið langtímameðferð með asenapini engin merki um eiturverkun á augu sem bendir til að ekki sé hættu á eiturverkunum sem valda ljósnæmi. Asenapin hafði ekki eituráhrif á erfðaefni í röð prófana. Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum við gjöf undir húð hjá rottum og músum varð ekki aukning á æxlum. Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram í skömmtum sem taldir eru vera langt yfir hámarksskömmtum fyrir menn sem bendir lítillar klínískrar þýðingar.

Asenapin dró ekki úr frjósemi hjá rottum og olli ekki vansköpun hjá rottum og kanínum. Rannsóknir á æxlun hjá rottum og hundum sýndu eituráhrif á fósturvísa. Asenapin hafði væg eituráhrif hjá móður og lítilsháttar seinkun á beinmyndun. Asenapin hafði áhrif á líkamsþyngd unगाfullra kanína á tímabili líffæramyndunar við stóra skammta eða 15 mg/kg tvisvar á sólarhring. Við þennan skammt minnkaði líkamsþyngd fósturs. Þegar asenapin var gefið unगाfullum kanínum í bláæð hafði það ekki eiturverkun á fósturvísa í för með sér. Hjá rottum sáust eiturverkanir á fósturvísa og fóstur (aukin tíðni missis eftir hreiðrun, minnkuð fósturþyngd og seinkun á beinmyndun) eftir inntöku og lyfjagjöf í æð á tímabili líffæramyndunar eða alla meðgönguna. Aukinn dauði afkvæma kom fram hjá rottum meðhöndluðum á meðgöngu og meðan á mjólkurgjöf stóð. Í rannsókn þar sem ungum var víxlað var ályktað að aukin dánartíðni í kringum og eftir fæðingu í tengslum við asenapin væri af völdum skaða á unगाviðinu frekar en breyttrar hegðunar mæðranna við umönnun.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Gelatína
Mannítól (E421)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.
Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Samlímdar álþynnur sem hægt er að fletta sundur með 20, 60 eða 100 tungurótartöflum í öskju.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. september 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 5. maí 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágþörmun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (5 mg)

1. HEITI LYFS

Sycrest 5 mg tungurótartöflur
asenapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tungurótartafla inniheldur 5 mg af asenapini (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 tungurótartöflur
60 tungurótartöflur
100 tungurótartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir tungu.
Samlímd þynna. Má ekki mylja, tyggja eða gleypa.
Látið töfluna vera undir tungunni þar til hún leysist upp.
Borðið hvorki né drekkið í 10 mínútur eftir töku töflunnar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/640/001 20 tungurótartöflur
EU/1/10/640/002 60 tungurótartöflur
EU/1/10/640/003 100 tungurótartöflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sycrest 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (5 mg)

1. HEITI LYFS

Sycrest 5 mg tungurótartöflur
asenapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

N.V. Organon

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA (10 mg)

1. HEITI LYFS

Sycrest 10 mg tungurótartöflur
asenapin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tungurótartafla inniheldur 10 mg af asenapini (sem maleat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

20 tungurótartöflur
60 tungurótartöflur
100 tungurótartöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir tungu
Samlímd þynna. Má ekki mylja, tyggja eða gleypa.
Látið töfluna vera undir tungunni þar til hún leysist upp.
Borðið hvorki né drekkið í 10 mínútur eftir töku töflunnar.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/640/004 20 tungurótartöflur
EU/1/10/640/005 60 tungurótartöflur
EU/1/10/640/006 100 tungurótartöflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Sycrest 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÞYNNUR (10 mg)

1. HEITI LYFS

Sycrest 10 mg tungurótartöflur
asenapin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

N.V. Organon

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sycrest 5 mg tungurótartöflur Sycrest 10 mg tungurótartöflur asenapín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Sycrest og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sycrest
3. Hvernig nota á Sycrest
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sycrest
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sycrest og við hverju það er notað

Sycrest inniheldur virka efnið asenapín. Lyfið er í flokki geðrofslyfja. Sycrest er notað til meðferðar við meðalalvarlegum eða alvarlegum geðhæðarlotum tengdum geðhvarfasýki I hjá fullorðnum. Geðrofslyf hafa áhrif á taugaboðefni. Sjúkdómar sem hafa áhrif á heila, svo sem geðhvarfasýki I, geta verið af völdum ójafnvægis ákveðinna efna í heila, svo sem dópamíns og serótóníns, og þetta ójafnvægi getur valdið einkennum hjá sjúklingnum. Ekki er vitað nákvæmlega hvernig lyfið virkar en talið er að það stilli jafnvægi þessara efna.

Geðhæðarlotur tengdar geðhvarfasýki I lýsa sér með því að sjúklingurinn er „hátt uppi“ með óhóflega mikla orku, minni svefnþörf en venjulega, talar mjög hratt, verður hugmyndaríkur og stundum mjög bráðlyndur.

2. Áður en byrjað er að nota Sycrest

Ekki má nota Sycrest

Ef um er að ræða ofnæmi fyrir asenapíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Sycrest er notað.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á Sycrest hjá öldruðum með vitglöp. Hins vegar getur verið aukin hættu á heilablóðfalli og dauðsfalli hjá öldruðum með vitglöp sem fá meðferð með svipuðum lyfjum. Notkun Sycrest er ekki viðurkennd hjá öldruðum með vitglöp og er ekki ráðlögð fyrir þá sjúklinga.

Sycrest getur valdið lágum blóðþrýstingi. Í upphafi meðferðar geta sumir fallið í yfirlið, sérstaklega þegar staðið er upp úr liggjandi eða sitjandi stöðu. Þetta gengur venjulega yfir en ef það gerist ekki, skal hafa samband við lækninn. Það gæti þurft að breyta skömmtum.

Asenapín getur valdið syfju, skyndilegu blóðþrýstingsfalli þegar staðið er upp, sundli og breytingum á getu til að hreyfa sig og á jafnvægi sem getur orðið til þess að þú dettir og getur beinbrotnað eða fengið aðra áverka. Sjúklinga sem eru í hættu á að detta á að meta áður en asenapíni er ávísað.

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir

- ósjálfráðum hreyfingum í tungu, munni eða andliti. Nauðsynlegt getur verið að hætta notkun Sycrest
- hita, miklum vöðvastífleika, svitamyndun eða minnkaðri meðvitund (sjúkdómur sem kallast illkynja sefunarheilkenni). Þú gætir þurft lækni meðferð án tafar.

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Sycrest er tekið:

- ef þú hefur greinst með illkynja sefunarheilkenni sem lýsir sér með háum líkamshita og vöðvastífleika (einnig þekkt sem „Neuroleptic Malignant Syndrome“)
- ef þú hefur fundið fyrir óeðlilegum hreyfingum í tungu eða andliti (síðkomin hreyfitruflun). Hvort tveggja getur verið af völdum lyfja í þessum flokki
- ef þú ert með hjartasjúkdóm eða ert á meðferð við hjartasjúkdómi sem veldur blóðþrýstingslækkun
- ef þú ert með sykursýki eða hefur tilhneigingu til að fá háan blóðsykur
- ef þú ert með Parkinson sjúkdóm eða vitglöp
- ef þú ert með flogaveiki (flog)
- ef þú finnur fyrir erfiðleikum við að kyngja
- ef þú ert með alvarlegan lífrarsjúkdóm og þá skaltu ekki taka Sycrest
- ef erfiðleikar eru með stjórn líkamshita
- ef þú ert með sjálfsvígshugsanir
- ef þú ert með óeðlilega há gildi prólaktíns í blóði (blóðprólaktínhækkun).

Látið lækinn vita ef eitthvað af þessu á við þar sem hann gæti þurft að breyta skömmtum eða fylgjast með þér um tíma. Látið lækinn einnig vita strax ef þessi sjúkdómseinkenni koma fram eða versna meðan á notkun Sycrest stendur.

Börn og unglingar

Notkun Sycrest er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Sycrest

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta dregið úr eða aukið áhrif Sycrest.

Ef þú tekur önnur lyf skaltu taka Sycrest síðast.

Látið lækinn vita ef önnur þunglyndislyf eru tekin (einkum fluvoxamín, paroxetín eða fluoxetín), þar sem nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum Sycrest eða þunglyndislyfjanna.

Látið lækinn vita ef tekin eru lyf við Parkinson sjúkdómi (eins og levodopa), þar sem lyfið getur dregið úr áhrifum þeirra.

Þar sem Sycrest hefur aðallega áhrif á heila geta önnur lyf (eða áfengi), sem hafa áhrif á heila, haft truflandi áhrif vegna viðbótaráhrifa á heila.

Þar sem Sycrest getur lækkað blóðþrýsting skal gæta varúðar þegar það er tekið með öðrum lyfjum sem lækka blóðþrýsting.

Notkun Sycrest með mat, drykk eða áfengi

Hvorki skal borða né drekka í 10 mínútur eftir að lyfið er tekið.

Forðast skal neyslu áfengis meðan lyfið er tekið.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki skal nota Sycrest á meðgöngu nema læknir hafi ráðlagt það. Ef þú tekur lyfið og þú verður þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu spyrja lækinn eins fljótt og hægt er hvort þú megir halda áfram að taka Sycrest.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað Sycrest síðustu þrjá mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef eitthver þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækinn.

Ekki skal vera með barn á brjósti á meðan Sycrest er tekið.

Akstur og notkun véla

Sycrest getur valdið syfju eða slævingu. Því skal ganga úr skugga um að einbeiting og árvekni sé óskert áður en bifreið eða vélum er stjórnað.

3. Hvernig nota á Sycrest

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

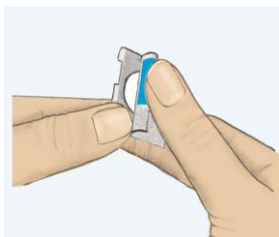
Ráðlagður skammtur er 5 mg eða 10 mg tungurótartafla tvisvar á sólarhring. Taka á einn skammt að morgni og annan að kvöldi.

Leiðbeiningar um notkun

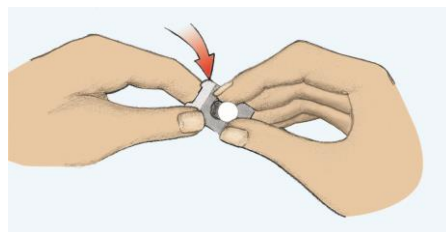
Sycrest er til notkunar undir tungu.

Sycrest er ekki ráðlagt ef þú getur ekki tekið töfluna eins og lýst er hér fyrir neðan. Ef þú getur ekki tekið lyfið eins og lýst er hér fyrir neðan getur verið að meðferðin beri ekki árangur.

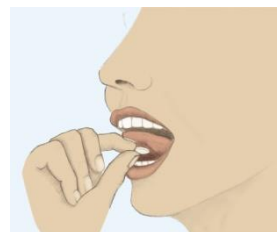
- Ekki fjarlægja tungurótartöfluna úr þynnunni fyrr en rétt fyrir notkun.
- Hendur eiga að vera þurrar þegar taflan er snert.
- Ekki þrýsta töflunni í gegnum þynnuna. Hvorki má skera né rífa þynnuna.
- Dragið litaða flipann aftur (Mynd 1).
- Fjarlægið töfluna varlega (Mynd 2). Ekki mylja töfluna.
- Til að tryggja sem best frásog á að setja tungurótartöfluna undir tunguna og bíða þar til hún leysist upp að fullu (Mynd 3). Taflan leysist upp í munnvatni á nokkrum sekúndum.
- Ekki kyngja eða tyggja töfluna.
- Forðast á að borða eða drekka í 10 mínútur eftir að taflan er tekin.



Mynd 1



Mynd 2



Mynd 3

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef of stór skammtur af Sycrest hefur verið tekinn á strax að hafa samband við lækinn. Hafið pakkninguna meðferðis. Ef of stór skammtur er tekinn getur komið fram syfja eða þreyta, óeðlilegar hreyfingar, erfiðleikar við að standa uppréttur og ganga, svimi vegna lágs blóðþrýstings, æsingur og rugl.

Ef gleymist að taka Sycrest

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Ef einn skammtur gleymist skal taka næsta skammt eins og venjulega. Ef tveir eða fleiri skammtar gleymast skal hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef hætt er að nota Sycrest

Ef hætt er að taka Sycrest munu áhrif lyfsins tapast. Ekki ætti að hætta að taka lyfið nema lækningin ráðleggi það þar sem sjúkdómseinkenni geta komið fram aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum við notkun þessa lyfs. Leitið strax til læknis ef vart verður einhverra eftirtalinna einkenna:

- ofnæmisviðbrögð (þau eru yfirleitt sambland aukaverkana eins og öndunar- eða kyngingarerfiðleikar, þroti í andliti, vörum, tungu eða hálsi, útbrot, kláði og aukin hjartsláttartíðni)
- skyndileg hækkun líkamshita með aukinni svitamyndun, hröðum hjartslætti, verulegum vöðvastífleika, ringlun og sveiflukennendum blóðþrýstingi sem getur leitt til dás
- krampar, köst eða flog
- yfirlíð
- byltur sem geta orðið vegna einnar eða fleiri aukaverkana t.d. syfju, skyndilegs blóðþrýstingsfalls þegar staðið er upp, sundls, og breytinga á getu til að hreyfa sig og á jafnvægi.

Segðu læknum strax frá því ef þú ert með:

- merki um aukna þéttni blóðsykurs eins og óhóflegur þorsti, svengd eða þvaglát, máttleysi eða sykursýki byrjar að versna
- ormalegar hreyfingar í tungu eða aðrar ósjálfráðar hreyfingar í tungu, munni, kinnum eða kjálka sem geta færst til hand- og fótleggja

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá í tengslum við lyfið eru:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- kvíði
- syfja.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þyngdaraukning
- aukin matarlyst
- hægur eða viðvarandi vöðvasamdráttur
- óeirð
- ósjálfráðir vöðvasamdrættir
- hægur hreyfingar, skjálfti
- róandi áhrif
- svimi
- ógleði
- breytt bragðskyn
- dofatilfinning í tungu eða munni
- aukin munnvatnsmyndun (slef)
- vöðvastífni
- þreyta
- hækkað gildi lifrarpróteina.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- óeðlilegar vöðvahreyfingar, svokölluð utanstrýtueinkenni, sem geta verið eitthvað af eftirfarandi: óeðlilegar hreyfingar vöðva, tungu eða kjálka eða viðvarandi vöðvasamdráttur,

vöðvakrampi, skjálfti, óeðlilegar augnhreyfingar, ósjálfráðir vöðvasamdrættir, hægur hreyfingar eða óeirð

- óþægileg tilfinning í fótleggjum (einnig kallað fótaóeirð)
- talörðugleikar
- óeðlilega hægur eða hraður hjartsláttur
- leiðnitruflanir í hjarta
- óeðlilegt hjartalínurit (lenging á QT-bili)
- blóðþrýstingslækkun þegar staðið er upp
- lágur blóðþrýstingur
- náladofi í tungu eða munni
- þroti eða verkur í tungu
- sáramyndun, særindi, roði, þroti og blöðrumyndun innan í munni
- kyngingarerfiðleikar
- truflun á kynlífi
- óreglulegar blæðingar.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- breyting á gildum hvíttra blóðkorna
- sjónstillingarörðugleikar
- blóðtappar í lungnaeðum sem valda brjóstverk og öndunarerfiðleikum
- vöðvasjúkdómur sem kemur fram sem óútskýrðir verkir og sársauki
- brjóstastækkun hjá körlum
- mjólk eða vökvi úr brjóstum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Sycrest

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnum og á öskjunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi og raka.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sycrest inniheldur

- Virka innihaldsefnið er asenapín.
- Hver Sycrest 5 mg tungurótartafla inniheldur 5 mg asenapín.
- Hver Sycrest 10 mg tungurótartafla inniheldur 10 mg asenapín.
- Nákvæmt magn er tilgreint á Sycrest töflupakkningunni.
- Önnur innihaldsefni eru gelatína og mannítól (E421).

Lýsing á útliti Sycrest og pakkningastærðir

5 mg tungurórtartöflur eru kringlóttar, hvítar til beinhvítar, merktar „5“ á annarri hliðinni.

10 mg tungurórtartöflur eru kringlóttar, hvítar til beinhvítar, merktar „10“ á annarri hliðinni.

Tungurórtartöflurnar eru í þynnum. Hver þynna inniheldur 10 töflur. Pakkningar geta innihaldið 20, 60 eða 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.