

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 5 mg compresse sublinguali

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa sublinguale contiene 5 mg di asenapina (come maleato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa sublinguale

Compresse sublinguali, rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "5" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Sycrest è indicato nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata di Sycrest è di 5 mg due volte al giorno, in monoterapia. Una dose deve essere assunta al mattino e una dose deve essere assunta alla sera. La dose può essere aumentata a 10 mg due volte al giorno in base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale. Vedere paragrafo 5.1. Per la terapia di associazione, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, è possibile aumentare la dose a 10 mg due volte al giorno.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Sycrest deve essere impiegato con cautela negli anziani. Sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti di 65 anni di età e più. I dati di farmacocinetica disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2.

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale. Non vi è alcuna esperienza con asenapina in pazienti con severa compromissione renale che hanno una clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

##### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. La possibilità di elevati livelli plasmatici di asenapina non può essere esclusa in alcuni pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) e si consiglia cautela. Nei soggetti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh), è stato osservato un incremento 7 volte superiore dell'esposizione ad asenapina. Pertanto, Sycrest non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica.

### *Popolazione pediatrica*

In una popolazione pediatrica (età 10-17 anni) con episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare di tipo I sono stati condotti uno studio di farmacocinetica e uno studio di efficacia e sicurezza a breve termine. La sicurezza a lungo termine in questa popolazione è stata esaminata in uno studio di estensione di 50 settimane, in aperto, non controllato. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non consentono alcuna raccomandazione sulla posologia.

### Modo di somministrazione

La compressa non deve essere rimossa dal blister fino al momento dell'assunzione. Quando si tocca la compressa, le mani devono essere asciutte. La compressa non deve essere spinta attraverso la confezione. La confezione non deve essere tagliata o lacerata. Occorre tirare la linguetta colorata ed estrarre delicatamente la compressa. La compressa non deve essere frantumata.

Per assicurare un assorbimento ottimale, Sycrest compressa sublinguale deve essere posizionata sotto la lingua, affinché si sciogla completamente. La compressa si scioglierà con la saliva in pochi secondi. Le compresse sublinguali di Sycrest non devono essere masticate, né inghiottite. Evitare di bere e mangiare nei 10 minuti successivi alla somministrazione.

Se usato in associazione con altri medicinali, Sycrest deve essere assunto per ultimo.

Il trattamento con Sycrest non è consigliato in pazienti che non siano in grado di rispettare questo metodo di somministrazione, in quanto la biodisponibilità di asenapina quando ingerita è bassa (< 2 % con una formulazione orale in compresse).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Pazienti anziani con psicosi associata a demenza

I pazienti anziani con psicosi associata a demenza, trattati con sostanze antipsicotiche, corrono un rischio maggiore di andare incontro al decesso.

Sycrest non è approvato per il trattamento di pazienti con psicosi associata a demenza e non è raccomandato per l'uso in questo particolare gruppo di pazienti.

#### Sindrome neurolettica maligna

Con la somministrazione di farmaci antipsicotici, asenapina compresa, è stata segnalata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli di creatinfosfochinasi sierica. Fra gli ulteriori segni clinici riportati, si segnalano mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta.

Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, la somministrazione di Sycrest deve essere interrotta.

#### Convulsioni

In studi clinici, sono stati saltuariamente segnalati casi di convulsioni durante il trattamento con asenapina. Pertanto, nei pazienti con anamnesi di disturbo convulsivo o di altre condizioni associate alle convulsioni, Sycrest deve essere usato con cautela.

#### Suicidio

La possibilità di un tentativo di suicidio rientra nella patologia psicotica e nel disturbo bipolare. Occorre pertanto un attento controllo dei pazienti ad alto rischio durante il trattamento.

### Ipotensione ortostatica

Asenapina può indurre ipotensione ortostatica e sincope, soprattutto all'inizio del trattamento, probabilmente a causa delle sue proprietà di antagonista  $\alpha 1$ -adrenergico. I pazienti anziani sono particolarmente a rischio per l'ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, sono stati saltuariamente segnalati casi di sincope durante il trattamento con Sycrest. Sycrest deve essere somministrato con cautela in pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad es. scompenso cardiaco, infarto miocardico o ischemia, anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (ad es. disidratazione e ipovolemia).

### Discinesia tardiva

I prodotti medicinali con proprietà antidopaminergiche sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, prevalentemente di lingua e/o viso. In studi clinici, sono stati occasionalmente segnalati casi di discinesia tardiva durante il trattamento con asenapina. L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per la discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di una discinesia tardiva in un paziente trattato con Sycrest, deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento.

### Iperprolattinemia

In alcuni pazienti in trattamento con Sycrest sono stati osservati aumenti dei livelli di prolattina. In studi clinici, sono state osservate poche reazioni avverse correlate ai livelli anomali di prolattina segnalati.

### Intervallo QT

Un prolungamento clinicamente rilevante dell'intervallo QT non sembra essere associato ad asenapina. Occorre osservare cautela quando Sycrest è prescritto a pazienti affetti da patologie cardiovascolari note o con anamnesi familiari di prolungamento dell'intervallo QT e in associazione ad altri prodotti medicinali che si pensa prolunghino l'intervallo QT.

### Iperglicemia e diabete mellito

Iperglicemia o esacerbazione di diabete pre-esistente è stata segnalata occasionalmente durante il trattamento con asenapina. La valutazione della relazione tra l'impiego di antipsicotici atipici e le anomalie nei valori di glucosio è complicata dalla possibilità di un maggiore rischio di fondo di diabete mellito in pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare e dall'aumento dell'incidenza di diabete mellito nella popolazione generale. Si consiglia di porre sotto adeguato monitoraggio clinico i pazienti diabetici e quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito.

### Disfagia

Dismotilità e aspirazione esofagee sono state associate al trattamento con antipsicotici. Sono stati sporadicamente segnalati alcuni casi di disfagia in pazienti trattati con Sycrest.

### Termoregolazione corporea

Ai medicinali antipsicotici è stata attribuita l'alterazione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura interna corporea. Dagli studi clinici si è concluso che alterazioni clinicamente rilevanti della temperatura corporea non sembrano essere associate all'uso di asenapina. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere Sycrest ai pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea, ad esempio esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, in terapia concomitante con medicinali ad attività anticolinergica o a pazienti soggetti a disidratazione.

### Pazienti con severa compromissione epatica

L'esposizione ad asenapina è aumentata di 7 volte nei pazienti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, Sycrest non è raccomandato in questi pazienti.

### Morbo di Parkinson e demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere Sycrest a pazienti affetti da morbo di Parkinson o demenza con corpi di Lewy (DLB), poiché entrambi i gruppi possono essere ad aumentato

rischio di Sindrome Neurolettica Maligna, oltre ad avere una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Manifestazione di questa maggiore sensibilità può includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, in aggiunta ai sintomi extrapiramidali.

#### Cadute

Asenapina può causare effetti avversi quali sonnolenza, ipotensione ortostatica, capogiro e sintomi extrapiramidali, che possono portare a cadute e, di conseguenza, a fratture o altri traumatismi. I pazienti a rischio di caduta devono essere esaminati prima di prescrivere asenapina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base degli effetti primari di asenapina sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), il medicinale deve essere somministrato con cautela in associazione ad altri farmaci ad azione centrale. I pazienti devono essere avvertiti di non consumare alcol durante il trattamento con Sycrest.

#### Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Sycrest

Asenapina viene eliminata principalmente mediante glucuronidazione diretta dell'UGT1A4 e metabolismo ossidativo da parte degli isoenzimi del citocromo P450 (soprattutto CYP1A2). Sono stati studiati gli effetti potenziali degli inibitori e di un attivatore di numerosi tra questi cicli enzimatici sulla farmacocinetica di asenapina, nello specifico fluvoxamina (inibitore del CYP1A2), paroxetina (inibitore del CYP2D6), imipramina (inibitore del CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inibitore del CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (attivatore del CYP3A4/1A2) e valproato (inibitore dell'UGT). Ad eccezione della fluvoxamina, nessuno dei prodotti medicinali interagenti ha determinato alterazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di asenapina.

Durante la somministrazione concomitante con una dose singola di asenapina da 5 mg, fluvoxamina da 25 mg due volte al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di asenapina del 29 %. Si sospetta che la dose terapeutica intera di fluvoxamina produca un maggior incremento di concentrazioni plasmatiche di asenapina. Pertanto, la somministrazione concomitante di asenapina e fluvoxamina deve essere effettuata con cautela.

#### Potenziale capacità di Sycrest di influire su altri medicinali

A causa del suo antagonismo  $\alpha$ 1-adrenergico con capacità potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), Sycrest può potenziare gli effetti di alcuni antiipertensivi.

Asenapina potrebbe antagonizzare l'effetto di levodopa e agonisti della dopamina. Se questa combinazione è ritenuta necessaria, la dose minima efficace di ciascun trattamento deve essere prescritta.

Gli studi *in vitro* indicano che asenapina inibisce debolmente il CYP2D6. Studi di interazione clinica tra medicinali sugli effetti dell'inibizione del CYP2D6 da parte di asenapina hanno mostrato i seguenti risultati:

- Dopo la somministrazione concomitante di destrometorfano e asenapina in soggetti sani, è stato misurato il rapporto destrorfano/destrometorfano (DX/DM) quale marcatore dell'attività di CYP2D6. Indicativo di un'inibizione del CYP2D6, il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al giorno ha generato un calo frazionale nel rapporto DX/DM, fino a 0,43. Nello stesso studio, il trattamento con una dose di paroxetina da 20 mg al giorno ha ridotto il rapporto DX/DM a 0,032.
- In uno studio distinto, la somministrazione concomitante di una singola dose di imipramina da 75 mg con una singola dose di asenapina da 5 mg non ha inciso sulle concentrazioni plasmatiche del metabolita, desipramina (un substrato del CYP2D6).
- La somministrazione concomitante di una singola dose di paroxetina da 20 mg (un substrato e inibitore del CYP2D6) durante il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al di

in 15 soggetti sani di sesso maschile ha generato un aumento quasi doppio dell'esposizione alla paroxetina.

Asenapina *in vivo* pare essere al massimo un debole inibitore del CYP2D6. Tuttavia, asenapina può aumentare gli effetti inibitori della paroxetina sul suo metabolismo.

Sycrest deve pertanto essere somministrato con cautela in associazione con altri prodotti medicinali che sono sia substrati, sia inibitori per il CYP2D6.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono dati sufficienti sull'uso di Sycrest nelle donne in gravidanza. Asenapina non ha mostrato alcun effetto teratogeno negli studi condotti su animali. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità sulla madre e sull'embrione (vedere paragrafo 5.3).

I neonati che sono stati esposti agli antipsicotici (incluso Sycrest) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in severità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione nei neonati. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Sycrest non deve essere usato in gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non necessiti di un trattamento con asenapina e solo se il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Asenapina è stata escreta nel latte dei ratti durante l'allattamento. Non è noto se asenapina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Sycrest.

##### Fertilità

In studi non clinici non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Asenapina può causare sonnolenza e sedazione. Pertanto, i pazienti devono essere cauti nel guidare veicoli e nell'usare macchinari, fino a che non siano ragionevolmente certi che il trattamento con Sycrest non ha più alcun effetto negativo.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici le reazioni avverse al medicinale (ADR) riportate più frequentemente associate all'uso di asenapina sono state sonnolenza e ansia. Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità. Altre ADR gravi sono discusse in modo più dettagliato nel paragrafo 4.4.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle ADR associate al trattamento con asenapina è riportata nella tabella che segue. La tabella si basa sulle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing.

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADR sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento ponderale Aumento dell'appetito	Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Ansia				
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Distonia Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedazione Capogiro Disgeusia	Sincope Convulsioni Disordine extrapiramidale Disartria Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna	
Patologie dell'occhio				Disturbo della accomodazione	
Patologie cardiache			Bradicardia sinusale Blocco di branca Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato Tachicardia sinusale		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Embolia polmonare	
Patologie gastrointestinali		Ipoestesia orale Nausea Ipersecrezione salivare	Gonfiore della lingua Disfagia Glossodinia Parestesia orale Lesioni della mucosa orale (ulcerazioni, vesciche e infiammazione)		
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata			
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					Cadute*

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Rigidità muscolare		Rabdomiolisi	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale Amenorrea	Ginecomastia Galattorrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento			

\* Vedere sottoparagrafo “*Cadute*” sottostante

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Sintomi extrapiramidali (SEP)*

Negli studi clinici, l'incidenza di sintomi extrapiramidali nei pazienti trattati con asenapina è risultata superiore rispetto al placebo (15,4 % vs 11,0 %).

Dagli studi di breve durata (6 settimane) sulla schizofrenia, pare esistere una relazione dose-risposta per l'acatisia nei pazienti trattati con asenapina e per il parkinsonismo c'è stata una tendenza all'aumento con dosi più elevate.

In base ad un piccolo studio di farmacocinetica, i pazienti pediatrici sono apparsi più suscettibili alla distonia in concomitanza all'avvio del trattamento con asenapina quando non veniva adottato uno schema di incremento graduale della dose (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza della distonia negli studi clinici effettuati in pazienti pediatrici adottando un incremento graduale della dose è risultata simile a quella riscontrata negli studi effettuati negli adulti.

##### *Aumento ponderale*

Negli studi clinici associati di breve e lunga durata, condotti sulla schizofrenia e sulla mania bipolare negli adulti, la variazione media di peso per asenapina era 0,8 kg. La percentuale di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso  $\geq 7$  % dal basale alla valutazione) in studi clinici a breve termine sulla schizofrenia è stata del 5,3 % per asenapina rispetto al 2,3 % per il placebo. La percentuale di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso  $\geq 7$  % dal basale alla valutazione) in studi clinici a breve termine, a dose flessibile sulla mania bipolare è stata del 6,5 % per asenapina rispetto a 0,6 % per il placebo.

In uno studio clinico con dose fissa di efficacia e sicurezza, della durata di 3 settimane, controllato con placebo, randomizzato, condotto su pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da disturbo bipolare di tipo I, la variazione media di peso dal basale all'endpoint per placebo e asenapina 2,5 mg, 5 mg e 10 mg due volte al giorno, è stata rispettivamente di 0,48, 1,72, 1,62 e 1,44 kg. La proporzione di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso dal basale al giorno  $21 \geq 7$  %) è stata di 14,1 % per asenapina 2,5 mg due volte al giorno, 8,9 % per asenapina 5 mg due volte al giorno e 9,2 % per asenapina 10 mg due volte al giorno, rispetto a 1,1 % per il placebo. Nello studio di estensione a lungo termine (50 settimane), un totale di 34,8 % dei soggetti ha avuto un



aumento di peso clinicamente significativo (cioè, aumento di peso corporeo all'endpoint  $\geq 7$  %). L'aumento di peso medio (DS) complessivo all'endpoint dello studio è stato di 3,5 (5,76) kg.

#### *Ipotensione ortostatica*

L'incidenza dell'ipotensione ortostatica in soggetti anziani è stata del 4,1 % rispetto allo 0,3 % nella popolazione combinata degli studi di fase 2/3.

#### *Cadute*

Possono verificarsi cadute come risultato di uno o più dei seguenti eventi avversi: Sonnolenza, Ipotensione ortostatica, Capogiro, Sintomi extrapiramidali.

#### *Enzimi epatici*

Aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, dell'alanina transferasi (ALT) e dell'aspartato transferasi (AST) sono stati osservati comunemente, in particolare nel trattamento precoce.

#### *Altri risultati*

Eventi cerebrovascolari sono stati riportati in pazienti trattati con asenapina ma non vi è alcuna evidenza di incidenza superiore a quanto atteso negli adulti tra i 18 e i 65 anni di età.

Asenapina ha proprietà anestetiche. Ipoestesia orale e parestesia orale si possono verificare direttamente dopo la somministrazione e di solito si risolvono entro 1 ora.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di reazioni di ipersensibilità serie in pazienti trattati con asenapina, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, gonfiore della lingua e gonfiore della gola (edema faringeo).

#### *Popolazione pediatrica*

Asenapina non è indicata nel trattamento di pazienti bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Le esperienze avverse clinicamente rilevanti riscontrate negli studi clinici su disturbo bipolare e schizofrenia nella popolazione pediatrica sono state simili a quelle osservate negli studi clinici su disturbo bipolare e schizofrenia negli adulti.

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5$  % e almeno con tasso percentuale doppio rispetto al placebo) segnalate nei pazienti pediatrici affetti da disturbo bipolare di tipo I sono state sonnolenza, sedazione, capogiro, disgeusia, ipoestesia orale, parestesia orale, nausea, aumento dell'appetito, affaticamento e aumento di peso (vedere sopra *Aumento ponderale*).

Le reazioni avverse più comuni (percentuale di pazienti  $\geq 5$  % e almeno doppia rispetto al placebo) segnalate nei pazienti pediatrici affetti da schizofrenia sono state sonnolenza, sedazione, acatisia, capogiro e ipoestesia orale. C'è stata una più alta incidenza statisticamente significativa di pazienti con aumento di peso  $\geq 7$  % (dal basale all'endpoint) rispetto al placebo (3,1 %) per Sycrest 2,5 mg due volte al giorno (9,5 %) e Sycrest 5 mg due volte al giorno (13,1 %).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Nel programma terapeutico con asenapina, sono stati riportati casi di sovradosaggio. Le dosi stimate segnalate erano comprese tra 15 e 400 mg. Nella maggior parte dei casi non era chiaro se asenapina fosse stata assunta per via sublinguale. Le reazioni avverse farmaco-correlate comprendevano

agitazione e confusione, acatisia, distonia orofacciale, sedazione e risultanze asintomatiche all'ECG (bradicardia, complessi sovraventricolari, ritardo di conduzione intraventricolare).

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Sycrest. Non esiste un antidoto specifico per Sycrest. Deve essere presa in considerazione la possibilità che siano stati assunti più prodotti medicinali. Occorre effettuare un monitoraggio cardiovascolare per rilevare eventuali aritmie e la gestione del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, sul mantenimento di un'ossigenazione e di una ventilazione adeguate delle vie respiratorie e sulla gestione dei sintomi. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi per via endovenosa e/o agenti simpatico-mimetici (non usare epinefrina e dopamina, poiché le beta-stimolazioni possono peggiorare l'ipotensione in una situazione di blocco alfa adrenergico indotto da Sycrest). In caso di sintomi extra-piramidali severi, occorre somministrare medicinali anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilirsi del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, antipsicotici, codice ATC: N05AH05

#### Meccanismo d'azione

Non si è compreso del tutto il meccanismo d'azione di asenapina. Tuttavia, sulla base della farmacologia dei recettori, si ritiene che l'efficacia di asenapina sia mediata da un'associazione dell'attività antagonista dei recettori D2 e 5-HT2A. Anche le azioni in altri recettori, quali ad esempio 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, e i recettori  $\alpha$ 2-adrenergici possono contribuire agli effetti clinici di asenapina.

#### Effetti farmacodinamici

Asenapina mostra alta affinità per i recettori serotoninergici 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 e 5-HT7, per i recettori dopaminergici D2, D3, D4 e D1, per i recettori  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenergici e per i recettori H1 dell'istamina e moderata affinità per i recettori H2. Nei saggi *in vitro* asenapina agisce come antagonista di questi recettori. Asenapina ha un'affinità non apprezzabile per i recettori colinergici di tipo muscarinico.

#### Efficacia clinica

##### *Efficacia clinica nel disturbo bipolare di tipo I*

L'efficacia di asenapina nel trattamento di un episodio maniacale o misto di disturbo bipolare di tipo I come definito dal DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) con o senza manifestazioni psicotiche è stata valutata in due studi dal disegno simile della durata di 3 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a dose flessibile, controllati con placebo e sostanza attiva (olanzapina) in monoterapia, che hanno coinvolto 488 e 489 pazienti, rispettivamente. Tutti i pazienti rientravano nei criteri diagnostici per il disturbo bipolare di tipo I come definiti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quarta edizione (DSM-IV), episodio maniacale corrente (DSM-IV 296.4x), o misto (DSM-IV 296.6x) e avevano un punteggio  $\geq 20$  del questionario *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) allo *screening* e al basale. I pazienti a ciclo rapido sono stati esclusi da questi studi. Asenapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali nell'arco delle 3 settimane. Le stime puntuali [95 % CI] per la variazione dal basale all'*endpoint* nel YMRS utilizzando l'analisi LOCF nei due studi sono state le seguenti:

-11,5 [-13,0, -10,0] per asenapina vs - 7,8 [-10,0, -5,6] per il placebo e

-10,8 [-12,3, -9,3] per asenapina vs -5,5 [-7,5, -3,5] per il placebo.

Una differenza statisticamente significativa tra asenapina e placebo è stata vista fin dal giorno 2.

I pazienti dei due studi fondamentali per la registrazione della durata di 3 settimane sono stati studiati in un'ulteriore estensione dello studio della durata di 9 settimane. In questo studio è stato dimostrato il mantenimento dell'effetto durante l'episodio dopo 12 settimane di trattamento randomizzato.

In uno studio in doppio cieco, a dose fissa, a gruppi paralleli, di 3 settimane controllato verso placebo in soggetti con disturbo bipolare di tipo I ed un episodio maniacale acuto o misto in corso, che ha coinvolto 367 pazienti dei quali 126 hanno ricevuto placebo, 122 hanno ricevuto asenapina 5 mg due volte al giorno (BID) e 119 hanno ricevuto asenapina 10 mg BID, l'ipotesi primaria di efficacia è stata raggiunta. Entrambe le dosi di asenapina (5 mg BID e 10 mg BID) sono state superiori al placebo e hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo nella variazione dal basale nel punteggio totale Y-MRS al giorno 21 rispetto al placebo. Sulla base di un'analisi LOCF che comprendeva tutti i pazienti trattati, la differenza nella variazione media dei minimi quadrati (LS) dal basale al giorno 21 nel punteggio totale Y-MRS tra asenapina 5 mg BID e placebo è stata di -3,1 punti (IC al 95 % [-5,7, -0,5]; valore  $p = 0,0183$ ). La differenza nella variazione media di LS dal basale al giorno 21 nel punteggio totale Y-MRS tra asenapina 10 mg BID e placebo è stata di -3,0 punti (IC al 95 % [-5,6, -0,4]; valore  $p = 0,0244$ ). Una differenza statisticamente significativa tra asenapina e placebo è stata vista fin dal giorno 2. In questo studio controllato a breve termine, a dose fissa non c'è stata alcuna evidenza di un ulteriore beneficio con una dose da 10 mg due volte al giorno rispetto a 5 mg due volte al giorno.

In uno studio clinico di 12 settimane, controllato con placebo, che ha coinvolto 326 pazienti con un episodio maniacale o misto di disturbo bipolare di tipo I, con o senza caratteristiche psicotiche, risultati parzialmente *non-responder* a litio o a valproato in monoterapia per 2 settimane a livelli sierici terapeutici, l'aggiunta di asenapina come terapia aggiuntiva è risultata di efficacia superiore a litio o valproato somministrati in monoterapia alla settimana 3 (stime puntuali [95 % CI] per la variazione dal basale all'*endpoint* in YMRS utilizzando l'analisi LOCF sono state -10,3 [-11,9, -8,8] per asenapina e -7,9 [-9,4, -6,4] per il placebo) e alla settimana 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] per asenapina e -9,3 [-11,8, -7,6] per il placebo) nella riduzione dei sintomi maniacali.

#### Popolazione pediatrica

Asenapina non è indicata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

La sicurezza e l'efficacia di Sycrest sono state valutate in 403 pazienti pediatriche con disturbo bipolare di tipo I che hanno partecipato a un singolo studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, nel contesto del quale 302 pazienti sono stati trattati con Sycrest a dosi fisse comprese tra 2,5 mg e 10 mg due volte al giorno. I risultati dello studio hanno dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo per tutte e tre le dosi di Sycrest nel migliorare il punteggio totale della Young Mania Rating Scale (YMRS) misurato come variazione dal basale al giorno 21. Non è stato possibile stabilire l'efficacia a lungo termine in uno studio di estensione di 50 settimane, non controllato, in aperto. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti identificate negli studi pediatriche sono state in genere simili a quelle osservate negli studi effettuati negli adulti. Tuttavia, gli effetti avversi del trattamento sull'aumento di peso e sul profilo dei lipidi plasmatici sono apparsi superiori agli effetti osservati negli studi effettuati negli adulti.

L'efficacia di Sycrest non è stata dimostrata in uno studio clinico con dose fissa, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane condotto su 306 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da schizofrenia a dosi di 2,5 e 5 mg due volte al giorno.

Gli studi pediatriche con Sycrest sono stati effettuati usando compresse sublinguali aromatizzate. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sycrest in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il disturbo bipolare di tipo I (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione per via sublinguale, asenapina viene assorbita rapidamente con concentrazioni plasmatiche di picco entro 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di asenapina sublinguale a 5 mg è del 35 %. La biodisponibilità assoluta di asenapina se ingoiata è scarsa (< 2 % con una formulazione in compresse orali). L'assunzione di acqua diversi minuti (2 o 5) dopo la somministrazione di asenapina ha generato una riduzione dell'esposizione ad asenapina (rispettivamente 19 % e 10 %). Pertanto, bisogna evitare di bere e mangiare nei 10 minuti successivi alla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Asenapina viene distribuita rapidamente e ha un ampio volume di distribuzione (circa 20-25 L/kg), che è indice di una distribuzione extravascolare estensiva. Asenapina è ampiamente legata alle proteine plasmatiche (95 %), comprese albumina e  $\alpha$ 1-glicoproteina acida.

### Biotrasformazione

Asenapina è largamente metabolizzata. La glucuronidazione diretta (mediata da UGT1A4) e l'ossidazione attraverso il citocromo P450 (principalmente CYP1A2, con partecipazione di 2D6 e 3A4) e la demetilazione sono le principali vie metaboliche di asenapina. In uno studio *in vivo* condotto nell'uomo, con asenapina marcata con isotopo radioattivo, l'entità predominante farmaco-correlata nel plasma era asenapina N<sup>+</sup>-glucuronide; altre comprendevano N-dimetilasenapina, N-dimetilasenapina N-carbamoil glucuronide e asenapina non modificata in piccole quantità. L'attività di Sycrest è principalmente dovuta al composto di origine.

Asenapina è un debole inibitore del CYP2D6. Asenapina non provoca alcuna induzione dell'attività del CYP1A2 o del CYP3A4 nelle colture di epatociti umani. La somministrazione concomitante di asenapina con inibitori, attivatori o substrati noti di queste vie metaboliche è stata studiata in numerosi studi clinici di interazione farmaco-farmaco (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

Asenapina è un composto con clearance elevata, che dopo la somministrazione endovenosa è di 52 L/h. In uno studio di bilancio di massa, la maggior parte della dose radioattiva veniva escreta nell'urina (circa il 50 %) e nelle feci (circa il 40 %), con solo un esiguo quantitativo escreto nelle feci (5-16 %) come composto non modificato. Dopo una rapida fase di distribuzione iniziale, l'emivita terminale di asenapina è di circa 24 h.

### Linearità/non-linearità

L'aumento della dose da 5 a 10 mg due volte al giorno (aumento doppio) genera incrementi meno lineari (1,7 volte) nella misura dell'esposizione e della concentrazione massima. L'aumento meno che proporzionale della C<sub>max</sub> e dell'AUC con la somministrazione di una dose può essere attribuito a limitazioni nella capacità di assorbimento della mucosa orale, dopo la somministrazione sublinguale.

Durante la somministrazione della doppia dose giornaliera, lo *steady-state* viene ottenuto in 3 giorni. Nel complesso, la farmacocinetica di asenapina allo *steady-state* è simile a quella della singola dose.

### Proprietà farmacocinetiche nelle popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di asenapina era simile tra i pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh) e quelli con normale funzionalità epatica. Nei soggetti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh), è stato osservato un incremento 7 volte superiore dell'esposizione ad asenapina (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di asenapina dopo una singola dose da 5 mg era simile tra i pazienti con vari gradi di compromissione renale e quelli con normale funzionalità renale.

Non vi è alcuna esperienza con asenapina in pazienti con severa compromissione renale con clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani (di età compresa tra i 65 e gli 85 anni), l'esposizione ad asenapina è di circa il 30 % più alta rispetto ai giovani adulti.

#### *Popolazione pediatrica (bambini e adolescenti)*

In uno studio di farmacocinetica condotto utilizzando compresse sublinguali non aromatizzate alla dose di 5 mg due volte al giorno, la farmacocinetica di asenapina nei pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) è risultata simile a quella osservata negli adulti. Negli adolescenti, la doppia dose giornaliera da 10 mg non ha generato alcun aumento dell'esposizione rispetto alla dose da 5 mg due volte al giorno.

In un secondo studio di farmacocinetica condotto usando compresse sublinguali aromatizzate, la dose di 10 mg due volte al giorno in una popolazione pediatrica (di età compresa tra 10 e 17 anni) ha determinato un aumento dell'esposizione ad asenapina approssimativamente proporzionale alla dose rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno.

#### *Sesso*

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che non esistono evidenze di differenze correlate al sesso nella farmacocinetica di asenapina.

#### *Razza*

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che non sono stati individuati effetti clinici rilevanti della razza sulla farmacocinetica di asenapina.

#### *Fumatori*

Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che il fumo che induce il CYP1A2 non esercita alcun effetto sulla *clearance* di asenapina. In uno studio dedicato, il fumo durante la somministrazione di una dose sublinguale da 5 mg non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di asenapina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica. Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei ratti e nei cani hanno mostrato principalmente effetti farmacologici dose-limitanti, come la sedazione. Inoltre, sono stati osservati effetti prolattina-mediati sulle ghiandole mammarie e disturbi del ciclo estrale. Nei cani, elevate dosi somministrate per via orale hanno generato epatotossicità, che non è stata osservata dopo la somministrazione endovenosa cronica. Asenapina ha una certa affinità per i tessuti contenenti melanina. Tuttavia, quanto è stata testata *in vitro*, è risultata priva di fototossicità. Inoltre, l'esame istopatologico degli occhi dei cani trattati cronicamente con asenapina non ha rilevato alcun segno di tossicità oculare, dimostrando l'assenza di un pericolo fototossico. Asenapina non ha evidenziato alcuna genotossicità in una serie di test. Negli studi di cancerogenicità sottocutanea condotti nei ratti e nei topi non è stato osservato alcun incremento dell'incidenza di tumori. Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati solo con esposizioni ritenute sufficientemente superiori alla massima esposizione per l'uomo, indicando una scarsa rilevanza all'utilizzo clinico.

Asenapina non ha compromesso la fertilità nei ratti e non ha mostrato alcun effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio. In studi di tossicologia riproduttiva è stata riscontrata un'embriotossicità nei ratti e nei conigli. Asenapina ha causato una leggera tossicità nella madre e un lieve ritardo dello sviluppo scheletrico fetale. Dopo la somministrazione orale a coniglie gravide durante il periodo dell'organogenesi, asenapina ha influito negativamente sul peso, con una dose elevata di 15 mg.kg<sup>-1</sup> due volte al giorno. A questa dose il peso fetale dell'animale è diminuito. Quando asenapina è stata somministrata per via endovenosa a coniglie gravide, non sono stati osservati segni di embriotossicità.

Nei ratti, la tossicità embriofetale (aumento della perdita post-impianto, riduzione del peso fetale e ossificazione ritardata) è stata osservata dopo la somministrazione orale o endovenosa, durante l'organogenesi o la gestazione. Un aumento della mortalità neonatale è stato osservato tra la prole di femmine di ratto trattate durante la gestazione e l'allattamento. Da uno studio di tipo *cross-fostering* è stato concluso che le morti peri- e post-natali asenapina-indotte sono causate da un deficit dei piccoli invece che dal comportamento alterato dell'allattamento delle madri.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gelatina  
Mannitolo (E421)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio/alluminio con pellicola rimovibile in scatole da 20, 60 o 100 compresse sublinguali per scatola.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 settembre 2010  
Data del rinnovo più recente: 05 maggio 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 10 mg compresse sublinguali

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa sublinguale contiene 10 mg di asenapina (come maleato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa sublinguale

Compresse sublinguali, rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "10" su un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Sycrest è indicato nel trattamento di episodi maniacali da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata di Sycrest è di 5 mg due volte al giorno, in monoterapia. Una dose deve essere assunta al mattino e una dose deve essere assunta alla sera. La dose può essere aumentata a 10 mg due volte al giorno in base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale. Vedere paragrafo 5.1. Per la terapia di associazione, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg due volte al giorno. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente, è possibile aumentare la dose a 10 mg due volte al giorno.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Sycrest deve essere impiegato con cautela negli anziani. Sono disponibili dati limitati sull'efficacia nei pazienti di 65 anni di età e più. I dati di farmacocinetica disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2.

##### *Compromissione renale*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale. Non vi è alcuna esperienza con asenapina in pazienti con severa compromissione renale che hanno una clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

##### *Compromissione epatica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve. La possibilità di elevati livelli plasmatici di asenapina non può essere esclusa in alcuni pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) e si consiglia cautela. Nei soggetti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh), è stato osservato un incremento 7 volte superiore dell'esposizione ad asenapina. Pertanto, Sycrest non è raccomandato nei pazienti con severa compromissione epatica.



### *Popolazione pediatrica*

In una popolazione pediatrica (età 10-17 anni) con episodi maniacali o misti associati a disturbo bipolare di tipo I sono stati condotti uno studio di farmacocinetica e uno studio di efficacia e sicurezza a breve termine. La sicurezza a lungo termine in questa popolazione è stata esaminata in uno studio di estensione di 50 settimane, in aperto, non controllato. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non consentono alcuna raccomandazione sulla posologia.

### Modo di somministrazione

La compressa non deve essere rimossa dal blister fino al momento dell'assunzione. Quando si tocca la compressa, le mani devono essere asciutte. La compressa non deve essere spinta attraverso la confezione. La confezione non deve essere tagliata o lacerata. Occorre tirare la linguetta colorata ed estrarre delicatamente la compressa. La compressa non deve essere frantumata.

Per assicurare un assorbimento ottimale, Sycrest compressa sublinguale deve essere posizionata sotto la lingua, affinché si scioglia completamente. La compressa si scioglierà con la saliva in pochi secondi. Le compresse sublinguali di Sycrest non devono essere masticate, né inghiottite. Evitare di bere e mangiare nei 10 minuti successivi alla somministrazione.

Se usato in associazione con altri medicinali, Sycrest deve essere assunto per ultimo.

Il trattamento con Sycrest non è consigliato in pazienti che non siano in grado di rispettare questo metodo di somministrazione, in quanto la biodisponibilità di asenapina quando ingerita è bassa (< 2 % con una formulazione orale in compresse).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Pazienti anziani con psicosi associata a demenza

I pazienti anziani con psicosi associata a demenza, trattati con sostanze antipsicotiche, corrono un rischio maggiore di andare incontro al decesso.

Sycrest non è approvato per il trattamento di pazienti con psicosi associata a demenza e non è raccomandato per l'uso in questo particolare gruppo di pazienti.

#### Sindrome neurolettica maligna

Con la somministrazione di farmaci antipsicotici, asenapina compresa, è stata segnalata l'insorgenza della Sindrome Neurolettica Maligna (SNM), caratterizzata da ipertermia, rigidità muscolare, instabilità autonoma, alterazione dello stato di coscienza ed elevati livelli di creatinfosfochinasi sierica. Fra gli ulteriori segni clinici riportati, si segnalano mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta.

Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, la somministrazione di Sycrest deve essere interrotta.

#### Convulsioni

In studi clinici, sono stati saltuariamente segnalati casi di convulsioni durante il trattamento con asenapina. Pertanto, nei pazienti con anamnesi di disturbo convulsivo o di altre condizioni associate alle convulsioni, Sycrest deve essere usato con cautela.

#### Suicidio

La possibilità di un tentativo di suicidio rientra nella patologia psicotica e nel disturbo bipolare. Occorre pertanto un attento controllo dei pazienti ad alto rischio durante il trattamento.

### Ipotensione ortostatica

Asenapina può indurre ipotensione ortostatica e sincope, soprattutto all'inizio del trattamento, probabilmente a causa delle sue proprietà di antagonista  $\alpha 1$ -adrenergico. I pazienti anziani sono particolarmente a rischio per l'ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.8). In studi clinici, sono stati saltuariamente segnalati casi di sincope durante il trattamento con Sycrest. Sycrest deve essere somministrato con cautela in pazienti anziani e in pazienti con malattie cardiovascolari note (ad es. scompenso cardiaco, infarto miocardico o ischemia, anomalie della conduzione), patologie cerebrovascolari o condizioni che predispongono il paziente all'ipotensione (ad es. disidratazione e ipovolemia).

### Discinesia tardiva

I prodotti medicinali con proprietà antidopaminergiche sono stati associati all'induzione di discinesia tardiva, caratterizzata da movimenti ritmici involontari, prevalentemente di lingua e/o viso. In studi clinici, sono stati occasionalmente segnalati casi di discinesia tardiva durante il trattamento con asenapina. L'insorgenza di sintomi extrapiramidali è un fattore di rischio per la discinesia tardiva. Qualora si manifestassero i segni e i sintomi di una discinesia tardiva in un paziente trattato con Sycrest, deve essere considerata la possibilità di interrompere il trattamento.

### Iperprolattinemia

In alcuni pazienti in trattamento con Sycrest sono stati osservati aumenti dei livelli di prolattina. In studi clinici, sono state osservate poche reazioni avverse correlate ai livelli anomali di prolattina segnalati.

### Intervallo QT

Un prolungamento clinicamente rilevante dell'intervallo QT non sembra essere associato ad asenapina. Occorre osservare cautela quando Sycrest è prescritto a pazienti affetti da patologie cardiovascolari note o con anamnesi familiari di prolungamento dell'intervallo QT e in associazione ad altri prodotti medicinali che si pensa prolunghino l'intervallo QT.

### Iperglicemia e diabete mellito

Iperglicemia o esacerbazione di diabete pre-esistente è stata segnalata occasionalmente durante il trattamento con asenapina. La valutazione della relazione tra l'impiego di antipsicotici atipici e le anomalie nei valori di glucosio è complicata dalla possibilità di un maggiore rischio di fondo di diabete mellito in pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare e dall'aumento dell'incidenza di diabete mellito nella popolazione generale. Si consiglia di porre sotto adeguato monitoraggio clinico i pazienti diabetici e quelli che presentano fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito.

### Disfagia

Dismotilità e aspirazione esofagee sono state associate al trattamento con antipsicotici. Sono stati sporadicamente segnalati alcuni casi di disfagia in pazienti trattati con Sycrest.

### Termoregolazione corporea

Ai medicinali antipsicotici è stata attribuita l'alterazione della capacità dell'organismo di ridurre la temperatura interna corporea. Dagli studi clinici si è concluso che alterazioni clinicamente rilevanti della temperatura corporea non sembrano essere associate all'uso di asenapina. Si consiglia di prestare particolare attenzione nel prescrivere Sycrest ai pazienti che potrebbero essere esposti a condizioni che possono contribuire ad un aumento della temperatura corporea, ad esempio esercizio fisico intenso, esposizione a calore estremo, in terapia concomitante con medicinali ad attività anticolinergica o a pazienti soggetti a disidratazione.

### Pazienti con severa compromissione epatica

L'esposizione ad asenapina è aumentata di 7 volte nei pazienti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh). Pertanto, Sycrest non è raccomandato in questi pazienti.

### Morbo di Parkinson e demenza con corpi di Lewy

I medici devono ponderare rischi e benefici nel prescrivere Sycrest a pazienti affetti da morbo di Parkinson o demenza con corpi di Lewy (DLB), poiché entrambi i gruppi possono essere ad aumentato

rischio di Sindrome Neurolettica Maligna, oltre ad avere una maggiore sensibilità agli antipsicotici. Manifestazione di questa maggiore sensibilità può includere confusione, ottundimento, instabilità posturale con frequenti cadute, in aggiunta ai sintomi extrapiramidali.

#### Cadute

Asenapina può causare effetti avversi quali sonnolenza, ipotensione ortostatica, capogiro e sintomi extrapiramidali, che possono portare a cadute e, di conseguenza, a fratture o altri traumatismi. I pazienti a rischio di caduta devono essere esaminati prima di prescrivere asenapina.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sulla base degli effetti primari di asenapina sul sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.8), il medicinale deve essere somministrato con cautela in associazione ad altri farmaci ad azione centrale. I pazienti devono essere avvertiti di non consumare alcol durante il trattamento con Sycrest.

#### Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Sycrest

Asenapina viene eliminata principalmente mediante glucuronidazione diretta dell'UGT1A4 e metabolismo ossidativo da parte degli isoenzimi del citocromo P450 (soprattutto CYP1A2). Sono stati studiati gli effetti potenziali degli inibitori e di un attivatore di numerosi tra questi cicli enzimatici sulla farmacocinetica di asenapina, nello specifico fluvoxamina (inibitore del CYP1A2), paroxetina (inibitore del CYP2D6), imipramina (inibitore del CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inibitore del CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepina (attivatore del CYP3A4/1A2) e valproato (inibitore dell'UGT). Ad eccezione della fluvoxamina, nessuno dei prodotti medicinali interagenti ha determinato alterazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di asenapina.

Durante la somministrazione concomitante con una dose singola di asenapina da 5 mg, fluvoxamina da 25 mg due volte al giorno ha determinato un aumento dell'AUC di asenapina del 29 %. Si sospetta che la dose terapeutica intera di fluvoxamina produca un maggior incremento di concentrazioni plasmatiche di asenapina. Pertanto, la somministrazione concomitante di asenapina e fluvoxamina deve essere effettuata con cautela.

#### Potenziale capacità di Sycrest di influire su altri medicinali

A causa del suo antagonismo  $\alpha$ 1-adrenergico con capacità potenziale di indurre ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4), Sycrest può potenziare gli effetti di alcuni antiipertensivi.

Asenapina potrebbe antagonizzare l'effetto di levodopa e agonisti della dopamina. Se questa combinazione è ritenuta necessaria, la dose minima efficace di ciascun trattamento deve essere prescritta.

Gli studi *in vitro* indicano che asenapina inibisce debolmente il CYP2D6. Studi di interazione clinica tra medicinali sugli effetti dell'inibizione del CYP2D6 da parte di asenapina hanno mostrato i seguenti risultati:

- Dopo la somministrazione concomitante di destrometorfano e asenapina in soggetti sani, è stato misurato il rapporto destrorfano/destrometorfano (DX/DM) quale marcatore dell'attività di CYP2D6. Indicativo di un'inibizione del CYP2D6, il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al giorno ha generato un calo frazionale nel rapporto DX/DM, fino a 0,43. Nello stesso studio, il trattamento con una dose di paroxetina da 20 mg al giorno ha ridotto il rapporto DX/DM a 0,032.
- In uno studio distinto, la somministrazione concomitante di una singola dose di imipramina da 75 mg con una singola dose di asenapina da 5 mg non ha inciso sulle concentrazioni plasmatiche del metabolita, desipramina (un substrato del CYP2D6).
- La somministrazione concomitante di una singola dose di paroxetina da 20 mg (un substrato e inibitore del CYP2D6) durante il trattamento con una dose di asenapina da 5 mg due volte al di

in 15 soggetti sani di sesso maschile ha generato un aumento quasi doppio dell'esposizione alla paroxetina.

Asenapina *in vivo* pare essere al massimo un debole inibitore del CYP2D6. Tuttavia, asenapina può aumentare gli effetti inibitori della paroxetina sul suo metabolismo.

Sycrest deve pertanto essere somministrato con cautela in associazione con altri prodotti medicinali che sono sia substrati, sia inibitori per il CYP2D6.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono dati sufficienti sull'uso di Sycrest nelle donne in gravidanza. Asenapina non ha mostrato alcun effetto teratogeno negli studi condotti su animali. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità sulla madre e sull'embrione (vedere paragrafo 5.3).

I neonati che sono stati esposti agli antipsicotici (incluso Sycrest) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse che includono sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che potrebbero variare in severità e durata in seguito al parto. Si sono verificate segnalazioni di irrequietezza, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria, o disturbi dell'alimentazione nei neonati. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

Sycrest non deve essere usato in gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non necessiti di un trattamento con asenapina e solo se il potenziale beneficio superi il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Asenapina è stata escreta nel latte dei ratti durante l'allattamento. Non è noto se asenapina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Sycrest.

##### Fertilità

In studi non clinici non è stata osservata alcuna compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Asenapina può causare sonnolenza e sedazione. Pertanto, i pazienti devono essere cauti nel guidare veicoli e nell'usare macchinari, fino a che non siano ragionevolmente certi che il trattamento con Sycrest non ha più alcun effetto negativo.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici le reazioni avverse al medicinale (ADR) riportate più frequentemente associate all'uso di asenapina sono state sonnolenza e ansia. Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità. Altre ADR gravi sono discusse in modo più dettagliato nel paragrafo 4.4.

##### Tabella delle reazioni avverse

L'incidenza delle ADR associate al trattamento con asenapina è riportata nella tabella che segue. La tabella si basa sulle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing.

Tutte le ADR sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le ADR sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Neutropenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento ponderale Aumento dell'appetito	Iperglicemia		
Disturbi psichiatrici	Ansia				
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Distonia Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedazione Capogiro Disgeusia	Sincope Convulsioni Disordine extrapiramidale Disartria Sindrome delle gambe senza riposo	Sindrome neurolettica maligna	
Patologie dell'occhio				Disturbo dell'accomodazione	
Patologie cardiache			Bradicardia sinusale Blocco di branca Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato Tachicardia sinusale		
Patologie vascolari			Ipotensione ortostatica Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Embolia polmonare	
Patologie gastrointestinali		Ipoestesia orale Nausea Ipersecrezione salivare	Gonfiore della lingua Disfagia Glossodinia Parestesia orale Lesioni della mucosa orale (ulcerazioni, vesciche e infiammazione)		
Patologie epatobiliari		Alanina aminotransferasi aumentata			

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					Cadute*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Rigidità muscolare		Rabdomiolisi	
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali					Sindrome da astinenza neonatale (vedere paragrafo 4.6)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Disfunzione sessuale Amenorrea	Ginecomastia Galattorrea	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento			

\* Vedere sottoparagrafo “*Cadute*” sottostante

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### *Sintomi extrapiramidali (SEP)*

Negli studi clinici, l'incidenza di sintomi extrapiramidali nei pazienti trattati con asenapina è risultata superiore rispetto al placebo (15,4 % vs 11,0 %).

Dagli studi di breve durata (6 settimane) sulla schizofrenia, pare esistere una relazione dose-risposta per l'acatisia nei pazienti trattati con asenapina e per il parkinsonismo c'è stata una tendenza all'aumento con dosi più elevate.

In base ad un piccolo studio di farmacocinetica, i pazienti pediatrici sono apparsi più suscettibili alla distonia in concomitanza all'avvio del trattamento con asenapina quando non veniva adottato uno schema di incremento graduale della dose (vedere paragrafo 5.2). L'incidenza della distonia negli studi clinici effettuati in pazienti pediatrici adottando un incremento graduale della dose è risultata simile a quella riscontrata negli studi effettuati negli adulti.

##### *Aumento ponderale*

Negli studi clinici associati di breve e lunga durata, condotti sulla schizofrenia e sulla mania bipolare negli adulti, la variazione media di peso per asenapina era 0,8 kg. La percentuale di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso  $\geq 7$  % dal basale alla valutazione) in studi clinici a breve termine sulla schizofrenia è stata del 5,3 % per asenapina rispetto al 2,3 % per il placebo. La percentuale di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso  $\geq 7$  % dal basale alla valutazione) in studi clinici a breve termine, a dose flessibile sulla mania bipolare è stata del 6,5 % per asenapina rispetto a 0,6 % per il placebo.

In uno studio clinico con dose fissa di efficacia e sicurezza, della durata di 3 settimane, controllato con placebo, randomizzato, condotto su pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni affetti da disturbo bipolare di tipo I, la variazione media di peso dal basale all'endpoint per placebo e asenapina 2,5 mg, 5 mg e 10 mg due volte al giorno, è stata rispettivamente di 0,48, 1,72, 1,62 e 1,44 kg. La proporzione di soggetti con aumento di peso clinicamente significativo (aumento di peso dal basale al giorno  $21 \geq 7$  %) è stata di 14,1 % per asenapina 2,5 mg due volte al giorno, 8,9 % per asenapina 5 mg

due volte al giorno e 9,2 % per asenapina 10 mg due volte al giorno, rispetto a 1,1 % per il placebo. Nello studio di estensione a lungo termine (50 settimane), un totale di 34,8 % dei soggetti ha avuto un aumento di peso clinicamente significativo (cioè, aumento di peso corporeo all'endpoint  $\geq 7$  %). L'aumento di peso medio (DS) complessivo all'endpoint dello studio è stato di 3,5 (5,76) kg.

#### *Ipotensione ortostatica*

L'incidenza dell'ipotensione ortostatica in soggetti anziani è stata del 4,1 % rispetto allo 0,3 % nella popolazione combinata degli studi di fase 2/3.

#### *Cadute*

Possono verificarsi cadute come risultato di uno o più dei seguenti eventi avversi: Sonnolenza, Ipotensione ortostatica, Capogiro, Sintomi extrapiramidali.

#### *Enzimi epatici*

Aumenti transitori ed asintomatici delle transaminasi epatiche, dell'alanina transferasi (ALT) e dell'aspartato transferasi (AST) sono stati osservati comunemente, in particolare nel trattamento precoce.

#### *Altri risultati*

Eventi cerebrovascolari sono stati riportati in pazienti trattati con asenapina ma non vi è alcuna evidenza di incidenza superiore a quanto atteso negli adulti tra i 18 e i 65 anni di età.

Asenapina ha proprietà anestetiche. Ipoestesia orale e parestesia orale si possono verificare direttamente dopo la somministrazione e di solito si risolvono entro 1 ora.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di reazioni di ipersensibilità serie in pazienti trattati con asenapina, incluse reazioni anafilattiche/anafilattoidi, angioedema, gonfiore della lingua e gonfiore della gola (edema faringeo).

#### *Popolazione pediatrica*

Asenapina non è indicata nel trattamento di pazienti bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni (vedere paragrafo 4.2).

Le esperienze avverse clinicamente rilevanti riscontrate negli studi clinici su disturbo bipolare e schizofrenia nella popolazione pediatrica sono state simili a quelle osservate negli studi clinici su disturbo bipolare e schizofrenia negli adulti.

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5$  % e almeno con tasso percentuale doppio rispetto al placebo) segnalate nei pazienti pediatrici affetti da disturbo bipolare di tipo I sono state sonnolenza, sedazione, capogiro, disgeusia, ipoestesia orale, parestesia orale, nausea, aumento dell'appetito, affaticamento e aumento di peso (vedere sopra *Aumento ponderale*).

Le reazioni avverse più comuni (percentuale di pazienti  $\geq 5$  % e almeno doppia rispetto al placebo) segnalate nei pazienti pediatrici affetti da schizofrenia sono state sonnolenza, sedazione, acatisia, capogiro e ipoestesia orale. C'è stata una più alta incidenza statisticamente significativa di pazienti con aumento di peso  $\geq 7$  % (dal basale all'endpoint) rispetto al placebo (3,1 %) per Sycrest 2,5 mg due volte al giorno (9,5 %) e Sycrest 5 mg due volte al giorno (13,1 %).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**.

## 4.9 Sovradosaggio

Nel programma terapeutico con asenapina, sono stati riportati casi di sovradosaggio. Le dosi stimate segnalate erano comprese tra 15 e 400 mg. Nella maggior parte dei casi non era chiaro se asenapina fosse stata assunta per via sublinguale. Le reazioni avverse farmaco-correlate comprendevano agitazione e confusione, acatisia, distonia orofacciale, sedazione e risultanze asintomatiche all'ECG (bradicardia, complessi sovraventricolari, ritardo di conduzione intraventricolare).

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio da Sycrest. Non esiste un antidoto specifico per Sycrest. Deve essere presa in considerazione la possibilità che siano stati assunti più prodotti medicinali. Occorre effettuare un monitoraggio cardiovascolare per rilevare eventuali aritmie e la gestione del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, sul mantenimento di un'ossigenazione e di una ventilazione adeguate delle vie respiratorie e sulla gestione dei sintomi. L'ipotensione e il collasso circolatorio devono essere trattati con misure appropriate, quali fluidi per via endovenosa e/o agenti simpatico-mimetici (non usare epinefrina e dopamina, poiché le beta-stimolazioni possono peggiorare l'ipotensione in una situazione di blocco alfa adrenergico indotto da Sycrest). In caso di sintomi extra-piramidali severi, occorre somministrare medicinali anticolinergici. Proseguire un attento monitoraggio e una supervisione clinica fino al ristabilirsi del paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicolettici, antipsicotici, codice ATC: N05AH05

#### Meccanismo d'azione

Non si è compreso del tutto il meccanismo d'azione di asenapina. Tuttavia, sulla base della farmacologia dei recettori, si ritiene che l'efficacia di asenapina sia mediata da un'associazione dell'attività antagonista dei recettori D2 e 5-HT2A. Anche le azioni in altri recettori, quali ad esempio 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, e i recettori  $\alpha$ 2-adrenergici possono contribuire agli effetti clinici di asenapina.

#### Effetti farmacodinamici

Asenapina mostra alta affinità per i recettori serotoninergici 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 e 5-HT7, per i recettori dopaminergici D2, D3, D4 e D1, per i recettori  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenergici e per i recettori H1 dell'istamina e moderata affinità per i recettori H2. Nei saggi *in vitro* asenapina agisce come antagonista di questi recettori. Asenapina ha un'affinità non apprezzabile per i recettori colinergici di tipo muscarinico.

#### Efficacia clinica

##### *Efficacia clinica nel disturbo bipolare di tipo I*

L'efficacia di asenapina nel trattamento di un episodio maniacale o misto di disturbo bipolare di tipo I come definito dal DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) con o senza manifestazioni psicotiche è stata valutata in due studi dal disegno simile della durata di 3 settimane, randomizzati, in doppio cieco, a dose flessibile, controllati con placebo e sostanza attiva (olanzapina) in monoterapia, che hanno coinvolto 488 e 489 pazienti, rispettivamente. Tutti i pazienti rientravano nei criteri diagnostici per il disturbo bipolare di tipo I come definiti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, quarta edizione (DSM-IV), episodio maniacale corrente (DSM-IV 296.4x), o misto (DSM-IV 296.6x) e avevano un punteggio  $\geq 20$  del questionario *Young Mania Rating Scale* (Y-MRS) allo *screening* e al basale. I pazienti a ciclo rapido sono stati esclusi da questi studi. Asenapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali nell'arco delle 3 settimane. Le stime puntuali [95 % CI] per la variazione dal basale all'*endpoint* nel YMRS utilizzando l'analisi LOCF nei due studi sono state le seguenti: -11,5 [-13,0, -10,0] per asenapina vs - 7,8 [-10,0, -5,6] per il placebo e



-10,8 [-12,3, -9,3] per asenapina vs -5,5 [-7,5, -3,5] per il placebo.

Una differenza statisticamente significativa tra asenapina e placebo è stata vista fin dal giorno 2.

I pazienti dei due studi fondamentali per la registrazione della durata di 3 settimane sono stati studiati in un'ulteriore estensione dello studio della durata di 9 settimane. In questo studio è stato dimostrato il mantenimento dell'effetto durante l'episodio dopo 12 settimane di trattamento randomizzato.

In uno studio in doppio cieco, a dose fissa, a gruppi paralleli, di 3 settimane controllato verso placebo in soggetti con disturbo bipolare di tipo I ed un episodio maniacale acuto o misto in corso, che ha coinvolto 367 pazienti dei quali 126 hanno ricevuto placebo, 122 hanno ricevuto asenapina 5 mg due volte al giorno (BID) e 119 hanno ricevuto asenapina 10 mg BID, l'ipotesi primaria di efficacia è stata raggiunta. Entrambe le dosi di asenapina (5 mg BID e 10 mg BID) sono state superiori al placebo e hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo nella variazione dal basale nel punteggio totale Y-MRS al giorno 21 rispetto al placebo. Sulla base di un'analisi LOCF che comprendeva tutti i pazienti trattati, la differenza nella variazione media dei minimi quadrati (LS) dal basale al giorno 21 nel punteggio totale Y-MRS tra asenapina 5 mg BID e placebo è stata di -3,1 punti (IC al 95 % [-5,7, -0,5]; valore  $p = 0,0183$ ). La differenza nella variazione media di LS dal basale al giorno 21 nel punteggio totale Y-MRS tra asenapina 10 mg BID e placebo è stata di -3,0 punti (IC al 95 % [-5,6, -0,4]; valore  $p = 0,0244$ ). Una differenza statisticamente significativa tra asenapina e placebo è stata vista fin dal giorno 2. In questo studio controllato a breve termine, a dose fissa non c'è stata alcuna evidenza di un ulteriore beneficio con una dose da 10 mg due volte al giorno rispetto a 5 mg due volte al giorno.

In uno studio clinico di 12 settimane, controllato con placebo, che ha coinvolto 326 pazienti con un episodio maniacale o misto di disturbo bipolare di tipo I, con o senza caratteristiche psicotiche, risultati parzialmente *non-responder* a litio o a valproato in monoterapia per 2 settimane a livelli sierici terapeutici, l'aggiunta di asenapina come terapia aggiuntiva è risultata di efficacia superiore a litio o valproato somministrati in monoterapia alla settimana 3 (stime puntuali [95 % CI] per la variazione dal basale all'*endpoint* in YMRS utilizzando l'analisi LOCF sono state -10,3 [-11,9, -8,8] per asenapina e -7,9 [-9,4, -6,4] per il placebo) e alla settimana 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] per asenapina e -9,3 [-11,8, -7,6] per il placebo) nella riduzione dei sintomi maniacali.

#### Popolazione pediatrica

Asenapina non è indicata per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

La sicurezza e l'efficacia di Sycrest sono state valutate in 403 pazienti pediatrici con disturbo bipolare di tipo I che hanno partecipato a un singolo studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 3 settimane, nel contesto del quale 302 pazienti sono stati trattati con Sycrest a dosi fisse comprese tra 2,5 mg e 10 mg due volte al giorno. I risultati dello studio hanno dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo per tutte e tre le dosi di Sycrest nel migliorare il punteggio totale della Young Mania Rating Scale (YMRS) misurato come variazione dal basale al giorno 21. Non è stato possibile stabilire l'efficacia a lungo termine in uno studio di estensione di 50 settimane, non controllato, in aperto. Le reazioni avverse clinicamente rilevanti identificate negli studi pediatrici sono state in genere simili a quelle osservate negli studi effettuati negli adulti. Tuttavia, gli effetti avversi del trattamento sull'aumento di peso e sul profilo dei lipidi plasmatici sono apparsi superiori agli effetti osservati negli studi effettuati negli adulti.

L'efficacia di Sycrest non è stata dimostrata in uno studio clinico con dose fissa, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane condotto su 306 adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni affetti da schizofrenia a dosi di 2,5 e 5 mg due volte al giorno.

Gli studi pediatrici con Sycrest sono stati effettuati usando compresse sublinguali aromatizzate.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Sycrest in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il disturbo bipolare di tipo I (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo la somministrazione per via sublinguale, asenapina viene assorbita rapidamente con concentrazioni plasmatiche di picco entro 0,5-1,5 ore. La biodisponibilità assoluta di asenapina sublinguale a 5 mg è del 35 %. La biodisponibilità assoluta di asenapina se ingoiata è scarsa (< 2 % con una formulazione in compresse orali). L'assunzione di acqua diversi minuti (2 o 5) dopo la somministrazione di asenapina ha generato una riduzione dell'esposizione ad asenapina (rispettivamente 19 % e 10 %). Pertanto, bisogna evitare di bere e mangiare nei 10 minuti successivi alla somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

Asenapina viene distribuita rapidamente e ha un ampio volume di distribuzione (circa 20-25 L/kg), che è indice di una distribuzione extravascolare estensiva. Asenapina è ampiamente legata alle proteine plasmatiche (95 %), comprese albumina e  $\alpha$ 1-glicoproteina acida.

### Biotrasformazione

Asenapina è largamente metabolizzata. La glucuronidazione diretta (mediata da UGT1A4) e l'ossidazione attraverso il citocromo P450 (principalmente CYP1A2, con partecipazione di 2D6 e 3A4) e la demetilazione sono le principali vie metaboliche di asenapina. In uno studio *in vivo* condotto nell'uomo, con asenapina marcata con isotopo radioattivo, l'entità predominante farmaco-correlata nel plasma era asenapina N<sup>+</sup>-glucuronide; altre comprendevano N-dimetilasenapina, N-dimetilasenapina N-carbamoil glucuronide e asenapina non modificata in piccole quantità. L'attività di Sycrest è principalmente dovuta al composto di origine.

Asenapina è un debole inibitore del CYP2D6. Asenapina non provoca alcuna induzione dell'attività del CYP1A2 o del CYP3A4 nelle colture di epatociti umani. La somministrazione concomitante di asenapina con inibitori, attivatori o substrati noti di queste vie metaboliche è stata studiata in numerosi studi clinici di interazione farmaco-farmaco (vedere paragrafo 4.5).

### Eliminazione

Asenapina è un composto con clearance elevata, che dopo la somministrazione endovenosa è di 52 L/h. In uno studio di bilancio di massa, la maggior parte della dose radioattiva veniva escreta nell'urina (circa il 50 %) e nelle feci (circa il 40 %), con solo un esiguo quantitativo escreto nelle feci (5-16 %) come composto non modificato. Dopo una rapida fase di distribuzione iniziale, l'emivita terminale di asenapina è di circa 24 h.

### Linearità/non-linearità

L'aumento della dose da 5 a 10 mg due volte al giorno (aumento doppio) genera incrementi meno lineari (1,7 volte) nella misura dell'esposizione e della concentrazione massima. L'aumento meno che proporzionale della C<sub>max</sub> e dell'AUC con la somministrazione di una dose può essere attribuito a limitazioni nella capacità di assorbimento della mucosa orale, dopo la somministrazione sublinguale.

Durante la somministrazione della doppia dose giornaliera, lo *steady-state* viene ottenuto in 3 giorni. Nel complesso, la farmacocinetica di asenapina allo *steady-state* è simile a quella della singola dose.

### Proprietà farmacocinetiche nelle popolazioni speciali

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di asenapina era simile tra i pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Classe B di Child-Pugh) e quelli con normale funzionalità epatica. Nei soggetti con severa compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh), è stato osservato un incremento 7 volte superiore dell'esposizione ad asenapina (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di asenapina dopo una singola dose da 5 mg era simile tra i pazienti con vari gradi di compromissione renale e quelli con normale funzionalità renale.

Non vi è alcuna esperienza con asenapina in pazienti con severa compromissione renale con clearance della creatinina inferiore a 15 mL/min.

#### *Anziani*

Nei pazienti anziani (di età compresa tra i 65 e gli 85 anni), l'esposizione ad asenapina è di circa il 30 % più alta rispetto ai giovani adulti.

#### *Popolazione pediatrica (bambini e adolescenti)*

In uno studio di farmacocinetica condotto utilizzando compresse sublinguali non aromatizzate alla dose di 5 mg due volte al giorno, la farmacocinetica di asenapina nei pazienti adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni) è risultata simile a quella osservata negli adulti. Negli adolescenti, la doppia dose giornaliera da 10 mg non ha generato alcun aumento dell'esposizione rispetto alla dose da 5 mg due volte al giorno.

In un secondo studio di farmacocinetica condotto usando compresse sublinguali aromatizzate la dose di 10 mg due volte al giorno in una popolazione pediatrica (di età compresa tra 10 e 17 anni) ha determinato un aumento dell'esposizione ad asenapina approssimativamente proporzionale alla dose rispetto alla dose di 5 mg due volte al giorno.

#### *Sesso*

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che non esistono evidenze di differenze correlate al sesso nella farmacocinetica di asenapina.

#### *Razza*

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che non sono stati individuati effetti clinici rilevanti della razza sulla farmacocinetica di asenapina.

#### *Fumatori*

Un'analisi farmacocinetica della popolazione ha indicato che il fumo che induce il CYP1A2 non esercita alcun effetto sulla *clearance* di asenapina. In uno studio dedicato, il fumo durante la somministrazione di una dose sublinguale da 5 mg non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di asenapina.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali sulla sicurezza farmacologica. Gli studi di tossicità a dosi ripetute condotti nei ratti e nei cani hanno mostrato principalmente effetti farmacologici dose-limitanti, come la sedazione. Inoltre, sono stati osservati effetti prolattina-mediati sulle ghiandole mammarie e disturbi del ciclo estrale. Nei cani, elevate dosi somministrate per via orale hanno generato epatotossicità, che non è stata osservata dopo la somministrazione endovenosa cronica. Asenapina ha una certa affinità per i tessuti contenenti melanina. Tuttavia, quanto è stata testata *in vitro*, è risultata priva di fototossicità. Inoltre, l'esame istopatologico degli occhi dei cani trattati cronicamente con asenapina non ha rilevato alcun segno di tossicità oculare, dimostrando l'assenza di un pericolo fototossico. Asenapina non ha evidenziato alcuna genotossicità in una serie di test. Negli studi di cancerogenicità sottocutanea condotti nei ratti e nei topi non è stato osservato alcun incremento dell'incidenza di tumori. Gli effetti negli studi non clinici sono stati osservati solo con esposizioni ritenute sufficientemente superiori alla massima esposizione per l'uomo, indicando una scarsa rilevanza all'utilizzo clinico.

Asenapina non ha compromesso la fertilità nei ratti e non ha mostrato alcun effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio. In studi di tossicologia riproduttiva è stata riscontrata un'embriotossicità nei ratti e nei conigli. Asenapina ha causato una leggera tossicità nella madre e un lieve ritardo dello sviluppo scheletrico fetale. Dopo la somministrazione orale a coniglie gravide durante il periodo dell'organogenesi, asenapina ha influito negativamente sul peso, con una dose elevata di 15 mg.kg<sup>-1</sup> due volte al giorno. A questa dose il peso fetale dell'animale è diminuito. Quando asenapina è stata somministrata per via endovenosa a coniglie gravide, non sono stati osservati segni di embriotossicità.

Nei ratti, la tossicità embriofetale (aumento della perdita post-impianto, riduzione del peso fetale e ossificazione ritardata) è stata osservata dopo la somministrazione orale o endovenosa, durante l'organogenesi o la gestazione. Un aumento della mortalità neonatale è stato osservato tra la prole di femmine di ratto trattate durante la gestazione e l'allattamento. Da uno studio di tipo *cross-fostering* è stato concluso che le morti peri- e post-natali asenapina-indotte sono causate da un deficit dei piccoli invece che dal comportamento alterato dell'allattamento delle madri.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gelatina  
Mannitolo (E421)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio/alluminio con pellicola rimovibile in scatole da 20, 60 o 100 compresse sublinguali per scatola.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 settembre 2010  
Data del rinnovo più recente: 05 maggio 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA (5 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 5 mg compresse sublinguali  
asenapina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa sublinguale contiene 5 mg di asenapina (come maleato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

20 compresse sublinguali  
60 compresse sublinguali  
100 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sublinguale.  
Blister con pellicola rimovibile. Non schiacciare, masticare o ingoiare.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a che non si scioglie.  
Non bere né mangiare nei 10 minuti successivi all'assunzione della compressa.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/640/001 20 compresse sublinguali  
EU/1/10/640/002 60 compresse sublinguali  
EU/1/10/640/003 100 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sycrest 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (5 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 5 mg compresse sublinguali  
asenapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. Organon

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA (10 mg)**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 10 mg compresse sublinguali  
asenapina

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa sublinguale contiene 10 mg di asenapina (come maleato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

20 compresse sublinguali  
60 compresse sublinguali  
100 compresse sublinguali

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso sublinguale.  
Blister con pellicola rimovibile. Non schiacciare, masticare o ingoiare.  
Tenere la compressa sotto la lingua fino a che non si scioglie.  
Non bere né mangiare nei 10 minuti successivi all'assunzione della compressa.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/10/640/004 20 compresse sublinguali  
EU/1/10/640/005 60 compresse sublinguali  
EU/1/10/640/006 100 compresse sublinguali

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Sycrest 10 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (10 mg)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Sycrest 10 mg compresse sublinguali  
asenapina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

N.V. Organon

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Sycrest 5 mg compresse sublinguali Sycrest 10 mg compresse sublinguali asenapina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Sycrest e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Sycrest
3. Come prendere Sycrest
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Sycrest
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Sycrest e a che cosa serve**

Sycrest contiene il principio attivo asenapina. Questo medicinale appartiene a un gruppo di medicinali chiamati antipsicotici. Sycrest è utilizzato per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a severi, associati al disturbo bipolare di tipo I negli adulti. I medicinali antipsicotici incidono sulle sostanze chimiche che consentono la comunicazione tra le cellule nervose (neurotrasmettitori). Le malattie che interessano il cervello, come il disturbo bipolare di tipo I, possono essere dovute a uno squilibrio di determinate sostanze chimiche presenti nel cervello, come dopamina e serotonina, che può causare alcuni dei sintomi di cui lei soffre. Il preciso meccanismo di funzionamento di questo medicinale è sconosciuto, tuttavia si ritiene che regoli l'equilibrio di queste sostanze chimiche.

Gli episodi maniacali associati al disturbo bipolare di tipo I rappresentano una condizione con sintomi come "sentirsi su", avere un'eccessiva quantità di energia, avere bisogno di meno ore di sonno rispetto al solito, parlare molto velocemente con fuga delle idee e talvolta irritabilità grave.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Sycrest**

##### **Non prenda Sycrest**

Se è allergico ad asenapina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Sycrest.

Sycrest non è stato studiato nei pazienti anziani con demenza. Tuttavia, i pazienti anziani affetti da demenza, che sono trattati con altri tipi di medicinali simili, possono essere esposti a un maggiore rischio di sviluppo di ictus o di morte. Sycrest non è approvato per il trattamento di pazienti anziani con demenza e non è raccomandato per l'uso in questo particolare gruppo di pazienti.

Sycrest può causare bassa pressione sanguigna. Nelle prime fasi del trattamento, alcune persone possono svenire, soprattutto quando assumono la posizione eretta dopo essere stati sdraiati o seduti. Si

tratta di un effetto che passa solitamente da solo, in caso contrario informi il medico. Può essere necessario un aggiustamento della dose.

Asenapina può causare sonnolenza, improvviso abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza, capogiro e modifiche alla capacità di muoversi e di stare in equilibrio, che possono portare a cadute e, di conseguenza, a fratture o altri traumi. I pazienti a rischio di caduta devono essere esaminati prima di prescrivere asenapina.

### **Informi immediatamente il medico se si verificano**

- movimenti ritmici involontari della lingua, della bocca e del viso. Può essere necessario interrompere Sycrest.
- febbre, grave rigidità muscolare, sudorazione o un livello ridotto di coscienza (un disturbo chiamato “sindrome neurolettica maligna”). Può essere necessario un immediato trattamento medico.

Verifichi con il medico o farmacista prima di prendere Sycrest:

- se le è mai stata diagnosticata una condizione i cui sintomi comprendono temperatura elevata e rigidità muscolare (anche nota come sindrome neurolettica maligna).
- se ha mai avuto movimenti anomali della lingua o del viso (discinesia tardiva).  
Deve essere consapevole che entrambe queste condizioni possono essere causate da questo tipo di medicinale.
- se ha una malattia al cuore o è in trattamento per una malattia al cuore che la predispone alla bassa pressione del sangue
- se è diabetico o predisposto al diabete
- se ha la malattia di Parkinson o demenza
- se ha l'epilessia (crisi convulsive)
- se ha difficoltà a deglutire (disfagia)
- se ha gravi problemi al fegato. In questo caso, non prenda Sycrest
- se ha difficoltà a tenere sotto controllo la temperatura corporea interna
- se ha pensieri suicidi
- se ha livelli elevati di prolattina nel sangue (iperprolattinemia)

Si assicuri di comunicare al medico se una qualsiasi di queste condizioni la riguarda, poiché è possibile che preferisca aggiustarle la dose o monitorarla per un certo periodo. Contatti il medico immediatamente se si sviluppa o peggiora una qualsiasi di queste condizioni durante l'uso di Sycrest.

### **Bambini e adolescenti**

Sycrest non è raccomandato per l'uso in pazienti al di sotto dei 18 anni di età.

### **Altri medicinali e Sycrest**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono ridurre o aumentare l'effetto di Sycrest.

Se sta assumendo altri medicinali, Sycrest deve essere preso per ultimo.

Deve informare il medico se sta assumendo medicinali antidepressivi (specificatamente fluvoxamina, paroxetina e fluoxetina), poiché potrebbe essere necessario modificare la dose di Sycrest o del medicinale antidepressivo.

Deve informare il medico se sta assumendo medicinali per il morbo di Parkinson (come levodopa), in quanto questo medicinale può renderli meno efficaci.

Poiché Sycrest agisce principalmente sul cervello, potrebbe verificarsi un'interferenza da parte di altri medicinali (o dell'alcol) che agiscono sul cervello, a causa di un effetto aggiuntivo sulla funzionalità cerebrale.

Poiché Sycrest può abbassare la pressione del sangue, occorre prestare attenzione quando si prende Sycrest con altri medicinali che abbassano la pressione del sangue.

### **Sycrest con cibi, bevande e alcol**

Non beva né mangi nei 10 minuti successivi all'assunzione di questo medicinale.  
Deve evitare di bere alcol quando assume questo medicinale.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Non prenda Sycrest se è in stato di gravidanza, a meno che non glielo dica il medico. Se sta prendendo questo medicinale e inizia una gravidanza o pianifica una gravidanza, chiedi al medico il prima possibile se può continuare a prendere Sycrest.

I seguenti sintomi si possono verificare nei neonati di madri che hanno usato Sycrest nell'ultimo trimestre (ultimi tre mesi di gravidanza): tremore, rigidità e/o debolezza muscolare, sonnolenza, agitazione, problemi respiratori e difficoltà di alimentazione. Se il suo bambino presenta uno di questi sintomi può essere necessario contattare il medico.

Non allatti con latte materno quando assume Sycrest.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Sycrest può causare sonnolenza o sedazione. Pertanto, si assicuri che la concentrazione e attenzione non siano influenzate prima di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

## **3. Come prendere Sycrest**

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è di una compressa sublinguale da 5 mg o 10 mg due volte al giorno. Una dose deve essere assunta al mattino e una dose deve essere assunta alla sera.

### **Istruzioni per l'uso**

Sycrest è per uso sublinguale.

Sycrest non è consigliato se non è in grado di prendere la compressa come descritto di seguito. Se non è in grado di assumere questo medicinale come descritto di seguito, il trattamento può non essere efficace per lei.

- Non tolga la compressa sublinguale dal blister fino al momento dell'assunzione.
- Quando tocca la compressa, le mani devono essere asciutte.
- Non spinga la compressa attraverso il blister. Non tagli, né strappi il blister.
- Stacchi la linguetta colorata (figura 1).
- Rimuova delicatamente la compressa (figura 2). Non schiacci la compressa.
- Per assicurare un assorbimento ottimale, metta la compressa sotto la lingua e attenda fino a che non si sarà completamente sciolta (figura 3). La compressa si scioglierà con la saliva in pochi secondi.
- Non ingoi né mastichi la compressa.
- Non beva né mangi nei 10 minuti successivi all'assunzione della compressa.

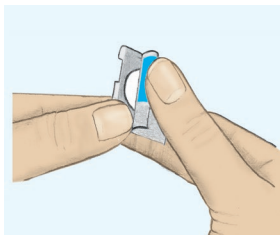


Figura 1

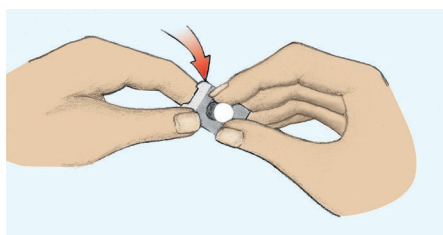


Figura 2

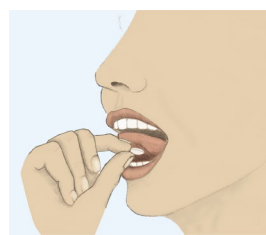


Figura 3

### **Se prende più Sycrest di quanto deve**

Se prende troppo Sycrest, contatti immediatamente un medico. Porti con sé la confezione del medicinale. In caso di sovradosaggio può sentirsi assonnato o stanco, o avere anomali movimenti del corpo, problemi a stare in piedi e camminare, avere i capogiri a causa della pressione sanguigna bassa e sentirsi agitato e confuso.

### **Se dimentica di prendere Sycrest**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se dimentica una dose, prenda la dose successiva come al solito. Se dimentica due o più dosi, contatti il medico o il farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Sycrest**

Se smette di prendere Sycrest, perderà gli effetti di questo medicinale. Non deve smettere di prendere questo medicinale, a meno che non sia il medico a dirglielo, perché i suoi sintomi possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Con questo medicinale sono stati riportati effetti indesiderati gravi. Contatti immediatamente il medico nel caso in cui dovesse avere uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- reazioni allergiche (queste di solito comprendono un insieme di effetti quali difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, eruzione cutanea, prurito e aumento della frequenza cardiaca)
- aumento improvviso della temperatura corporea, con sudorazione, battito cardiaco accelerato, rigidità muscolare grave, confusione e fluttuazioni della pressione sanguigna che possono portare al coma
- convulsioni, crisi o attacchi epilettici
- svenimento
- cadute, che possono verificarsi come conseguenza di uno o più eventi avversi quali: sonnolenza, improvviso abbassamento della pressione sanguigna quando ci si alza, capogiro e modifiche alla capacità di muoversi e di stare in equilibrio.

Informi immediatamente il medico se ha:

- segni di un aumento dei livelli di zucchero nel sangue come eccessiva sete, fame o eccessiva minzione, debolezza o peggioramento del diabete
- movimenti vermiformi della lingua o altri movimenti incontrollati della lingua, della bocca, delle guance o della mascella che possono propagarsi a braccia e gambe

Altri effetti indesiderati riportati con questo medicinale comprendono:

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10)

- ansia

- torpore

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- aumento di peso
- aumento dell'appetito
- contrazioni muscolari lente o sostenute
- irrequietezza
- contrazioni muscolari involontarie
- movimenti lenti, tremore
- sedazione
- capogiro
- nausea
- cambiamento del gusto
- sensazione di intorpidimento della lingua o della bocca
- aumento della salivazione (perdita di saliva)
- rigidità muscolare
- affaticamento
- aumento del livello degli enzimi del fegato

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- movimenti muscolari anomali: un insieme di sintomi noti come sintomi extrapiramidali (EPS) che può includere uno o più dei seguenti sintomi: movimenti anomali dei muscoli, della lingua o della mascella, contrazioni muscolari lente o sostenute, spasmi muscolari, tremore (scuotimento), movimenti anomali degli occhi, contrazioni muscolari involontarie, movimenti lenti, o irrequietezza
- sensazioni spiacevoli alle gambe (chiamate anche sindrome delle gambe senza riposo)
- problemi di linguaggio
- battito cardiaco anomalo, lento o veloce
- blocco cardiaco di branca
- elettrocardiogramma anomalo (prolungamento dell'intervallo QT)
- bassa pressione sanguigna in posizione eretta
- bassa pressione sanguigna
- formicolio della lingua o in bocca
- lingua gonfia o dolorosa
- difficoltà a deglutire
- ulcere, indolenzimento, arrossamento, gonfiore e vesciche all'interno della bocca
- disfunzione sessuale
- mancanza di regolari cicli mestruali

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- cambiamenti nei livelli dei globuli bianchi
- difficoltà di messa a fuoco con la vista
- coaguli di sangue nei vasi sanguigni verso i polmoni che provocano dolore al petto e difficoltà a respirare
- disturbi muscolari che si presentano come dolori continui inspiegabili e dolori acuti
- aumento delle dimensioni della mammella maschile
- perdite di latte o di liquido dalla mammella

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Sycrest

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare questo medicinale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Sycrest

- Il principio attivo è asenapina.
- Ogni compressa sublinguale da 5 mg di Sycrest contiene 5 mg di asenapina.
- Ogni compressa sublinguale da 10 mg di Sycrest contiene 10 mg di asenapina.
- Il contenuto esatto è indicato sulla confezione delle compresse di Sycrest.
- Gli eccipienti sono gelatina e mannitolo (E421).

### Descrizione dell'aspetto di Sycrest e contenuto della confezione

Le compresse sublinguali da 5 mg sono rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "5" su un lato.

Le compresse sublinguali da 10 mg sono rotonde, di colore da bianco a biancastro, con impresso "10" su un lato.

Le compresse sublinguali sono fornite in blister con pellicola staccabile contenente ciascuno 10 compresse. Le confezioni contengono 20, 60 o 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
NL-5349 AB Oss  
Paesi Bassi

### Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {mese/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.