

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sycrest 5 mg tabletes lietošanai zem mēles

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete lietošanai zem mēles satur 5 mg asenapīna (maleāta veidā) (*asenapine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tabletes lietošanai zem mēles

Apaļas, baltas līdz pelēkbaltas tabletes lietošanai zem mēles ar iespaidumu „5” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sycrest ir indicēts vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanai I tipa bipolāru traucējumu gadījumā pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Sycrest monoterapijas ieteicamā sākumdeva ir 5 mg divreiz dienā. Viena deva jālieto no rīta un viena deva – vakarā. Devu var palielināt līdz 10 mg divreiz dienā, balstoties uz individuālo klīnisko atbildes reakciju un panesamību. Skatīt 5.1. apakšpunktu. Kombinētas terapijas gadījumā ieteicama sākumdeva pa 5 mg divreiz dienā. Atkarībā no konkrētā pacienta klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg divreiz dienā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem Sycrest jālieto piesardzīgi. Informācija par efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota. Pieejamie farmakokinētikas dati ir norādīti 5.2. apakšpunktā.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredzes par asenapīna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min) nav.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nevar izslēgt palielinātas asenapīna koncentrācijas plazmā iespējamību un ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) novēroja asenapīna iedarbības palielināšanos 7 reizes. Sycrest nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

##### *Pediātriskā populācija*

Ar 10–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam ar I tipa bipolārajiem traucējumiem saistītas mānijas vai jaukta tipa epizodes, ir veikts farmakokinētikas pētījums un īslaicīgs efektivitātes un

drošuma pētījums. Atvērtā, nekontrolētā pagarinājuma pētījumā ilgtermiņa drošums šajā populācijā tika novērots 50. nedēļā. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

### Lietošanas veids

Tableti no blistera drīkst izņemt tikai tad, kad pacients ir gatavs to lietot. Tabletei drīkst pieskarties ar sausām rokām. Tableti no iepakojuma nedrīkst izspiest. Tablešu iepakojumu nedrīkst griezt vai plēst. Krāsainā mēlīte jāpavelk atpakaļ, un tablete maigi jāizņem. Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

Lai nodrošinātu optimālu uzsūkšanos, Sycrest sublingvālā tablete jānovieto zem mēles un tai jāļauj pilnībā izšķīst. Tablete siekalās izšķīdīs dažu sekunžu laikā. Sycrest sublingvālās tabletes nedrīkst sakost un norīt. 10 minūtes pēc tabletes lietošanas jāizvairās no uztura lietošanas un šķidruma dzeršanas.

Lietojot kombinācijā ar citām zālēm, Sycrest jālieto pēdējais.

Ārstēšanu ar Sycrest nav ieteicams veikt pacientiem, kuri nevar izpildīt lietošanas norādījumus, jo norīšanas gadījumā asenapīna biopieejamība ir maza (< 2 %, lietojot tabletes iekšķīgi).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Gados vecāki pacienti, kam ir ar demenci saistīta psihoze

Gados vecākiem pacientiem, kam ir ar demenci saistīta psihoze un kas tiek ārstēti ar antipsihotiskām vielām, ir palielināts nāves risks.

Pacientu ar psihozēm, kas saistītas ar demenci, ārstēšanai Sycrest nav apstiprināts, un šajā pacientu grupā tā lietošana nav ieteicama.

#### Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, arī asenapīnu, ziņots par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (ĻNS), kam raksturīga hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis serumā. Citas klīniskās pazīmes var būt mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja.

Ja pacientam rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par ĻNS, Sycrest lietošana jāpārtrauc.

#### Krampji

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar asenapīnu dažkārt ziņots par krampjiem. Tādēļ pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai ar krampjiem saistītas slimības, Sycrest jālieto piesardzīgi.

#### Pašnāvība

Psihotiskām slimībām un bipolāriem traucējumiem raksturīga pašnāvības mēģinājuma iespējamība, un vienlaikus ar ārstēšanu jāveic augsta riska grupas pacientu stingra uzraudzība.

#### Ortostatiska hipotensija

Asenapīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju un sinkopi, īpaši ārstēšanas sākumā, iespējams, atspoguļojot tā  $\alpha 1$ -adrenerģiskā antagonista īpašības. Gados vecāki pacienti ir īpaši pakļauti ortostatiskas hipotensijas riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar Sycrest dažkārt ziņots par sinkopes gadījumiem. Sycrest piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu vai išēmiju, vadišanas traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību vai stāvokļiem, kas predisponē pacientu hipotensijai (piemēram, dehidratācija un hipovolēmija).

### Tardīvā diskinēzija

Zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām ir saistītas ar tardīvās diskinēzijas indukciju, kam raksturīgas ritmiskas, patvaļīgas kustības, galvenokārt mēles un/vai sejas kustības. Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar asenapīnu dažkārt ziņots par tardīvo diskinēziju. Ekstrapiramidālo simptomu attīstība ir tardīvās diskinēzijas riska faktors. Ja pacientam, kas lieto Sycrest, rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

### Hiperprolaktinēmija

Dažiem pacientiem, kuri lieto Sycrest, novērots palielināts prolaktīna līmenis. Klīniskajos pētījumos bijušas dažas blakusparādības, kas saistītas ar patoloģisku prolaktīna līmeni.

### QT intervāls

Ar asenapīna lietošanu klīniski nozīmīga QT pagarināšanās nav saistīta. Sycrest piesardzīgi jāparaksta pacientiem, kam ir diagnosticēta kardiovaskulāra slimība vai ģimenes anamnēzē ir QT pagarināšanās, kā arī lietošanai vienlaikus ar citām zālēm, kuras pagarina QT intervālu.

### Hiperglikēmija un cukura diabēts

Asenapīna terapijas laikā dažkārt ir aprakstīta hiperglikēmija un jau iepriekš esoša diabēta saasināšanās. Saistības starp atipiskiem līdzekļiem un glikozes līmeņa novirzēm novērtēšanu apgrūtina iespējami palielināts cukura diabēta fona risks pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāru traucējumu un palielināta cukura diabēta sastopamība vispārējā populācijā. Diabēta slimniekiem un pacientiem ar cukura diabēta riska faktoriem ieteicams veikt atbilstošu klīnisku uzraudzību.

### Disfāģija

Ar antipsihotisko terapiju ir saistīti barības vada motilitātes traucējumi un aspirācija. Ar Sycrest ārstētiem pacientiem dažkārt ziņots par disfāģijas gadījumiem.

### Ķermeņa temperatūras regulācija

Ar antipsihotiskām zālēm saistīti organisma spējas pazemināt ķermeņa pamattemperatūru traucējumi. Pēc klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem secināts, ka klīniski nozīmīga ķermeņa temperatūras disregulācija ar asenapīna lietošanu nav saistīta. Ordinējot Sycrest pacientiem, kam paredzami stāvokļi, kas var veicināt ķermeņa bazālās temperatūras paaugstināšanos, piemēram, smagai fiziskai slodzei vai pārmērīga karstuma ietekmei pakļautiem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles ar antiholīnērgisku aktivitāti, kā arī pacientiem, kam iespējama dehidratācija, jāievēro atbilstoša piesardzība.

### Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) asenapīna iedarbība palielinās 7 reizes. Tādēļ Sycrest lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama.

### Parkinsona slimība un Levi ķermenīšu demence

Ordinējot Sycrest pacientiem ar Parkinsona slimību vai Levi ķermenīšu demenci (*dementia with Lewy Bodies; DLB*), ārstiem jāvērtē ieguvuma un riska attiecība, jo abās šajās pacientu grupās ir iespējams palielināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma risks, kā arī paaugstināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šīs paaugstinātās jutības iespējamās izpausmes, kas var pievienoties ekstrapiramidālajiem simptomiem, ir apjukums, refleksu traucējumi, posturāli ķermeņa līdzsvara traucējumi un bieži kritieni.

### Kritieni

Asenapīns var izraisīt nelabvēlīgu ietekmi, piemēram, miegainību, ortostatisko hipotensiju, reiboni un ekstrapiramidālos simptomus, kas var izraisīt kritienus un līdz ar to arī lūzumus vai citas traumas. Pirms asenapīna izrakstīšanas jānovērtē pacienti, kuriem ir risks nokrist.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nemot vērā asenapīna primāro ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāievēro piesardzība, to lietojot kombinācijā ar citām centrālas darbības zālēm. Pacienti jāiesaka izvairīties no alkohola lietošanas ārstēšanas laikā ar Sycrest.

##### Iespējamā citu zāļu ietekme uz Sycrest

Asenapīns tiek izvadīts, galvenokārt, tiešas UGT1A4 veiktas glikuronidācijas un citohroma P450 izoenzīmu (galvenokārt CYP1A2) veikta oksidatīvā metabolisma ceļā. Pētīta iespējamā vairāku šo enzimatisko ceļu inhibitoru un induktoru ietekme uz asenapīna farmakokinētiku, īpašu uzmanību pievēršot fluvoksamīnam (CYP1A2 inhibitoram), paroksetīnam (CYP2D6 inhibitoram), imipramīnam (CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoram), cimetidīnam (CYP3A4/2D6/1A2 inhibitoram), karbamazepīnam (CYP3A4/1A2 induktoram) un valproātam (UGT inhibitoram). Izņemot fluvoksamīnu, neviens no šiem līdzekļiem neizraisīja klīniski nozīmīgas asenapīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Lietojojot vienlaikus ar vienreizēju asenapīna 5 mg devu, 25 mg fluvoksamīna divreiz dienā izraisīja asenapīna AUC palielināšanos par 29 %. Paredzams, ka pilna fluvoksamīna terapeitiskā deva radīs lielāku asenapīna koncentrācijas palielināšanos plazmā. Tādēļ asenapīns vienlaikus ar fluvoksamīnu jālieto piesardzīgi.

##### Iespējamā Sycrest ietekme uz citām zālēm

$\alpha$ 1-adrenerģiskā antagonista īpašību dēļ ar spēju izraisīt ortostatisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu) Sycrest var pastiprināt dažu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību.

Asenapīns var iedarboties pretēji levodopa un dopamīna agonistu iedarbībai. Ja ārsts šādas kombinācijas lietošanu uzskata par nepieciešamu, jāordinē visu preparātu minimālās efektīvās devas.

*In vitro* pētījumi liecina, ka asenapīns vāji inhibē CYP2D6. Klīniskajos zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros pētīta asenapīna izraisītas CYP2D6 inhibīcijas ietekme, iegūti šādi rezultāti:

- Pēc deksametorfāna un asenapīna vienlaicīgas lietošanas veseliem cilvēkiem noteica deksametorfāna/deksametorfāna (DX/DM) attiecību kā CYP2D6 aktivitātes marķieri. Ārstēšana ar 5 mg asenapīna divreiz dienā izraisīja DX/DM attiecības frakcionālu samazināšanos līdz 0,43, kas liecina par CYP2D6 inhibīciju. Tajā pašā pētījumā ārstēšana ar 20 mg paroksetīna dienā samazināja DX/DM attiecību līdz 0,032.
- Atsevišķā pētījumā, lietojot vienlaikus vienreizēju 75 mg imipramīna devu un vienreizēju 5 mg asenapīna devu, metabolīta dezipramīna (CYP2D6 substrāta) koncentrācija plazmā nemainījās.
- Lietojot vienlaikus vienreizēju paroksetīna 20 mg devu (CYP2D6 substrāts un inhibitors) ārstēšanas laikā ar 5 mg asenapīna divreiz dienā 15 veseliem vīriešiem, paroksetīna iedarbība palielinājās gandrīz 2 reizes.

*In vivo* asenapīns ir tikai vājš CYP2D6 inhibitors. Tomēr asenapīns var pastiprināt paroksetīna inhibējošo ietekmi uz savu metabolismu.

Tādēļ ar zālēm, kas ir gan CYP2D6 substrāti, gan inhibitori, Sycrest jālieto piesardzīgi.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Sycrest lietošanu grūtniecēm. Asenapīns nebija teratogēns pētījumos ar dzīvniekiem. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta toksiska ietekme uz mātīti un embriju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Jaundzimušiem zīdaiņiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā Sycrest) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots

par ažitāciju, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem vai barošanās traucējumiem jaundzimušiem zīdaiņiem. Tādēļ jaundzimuši zīdaiņi rūpīgi jānovēro.

Sycrest nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ir nepieciešama ārstēšana ar asenapīnu, un tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku, kādam tiek pakļauts auglis.

#### Barošana ar krūti

Asenapīns izdalījās žurku mātišu pienā zīdīšanas periodā. Nav zināms, vai asenapīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Sycrest lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes pavājināšanos nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Asenapīns var izraisīt miegainību un sedāciju. Tādēļ pacientiem jāiesaka atturēties vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas, kamēr viņi nav pilnībā droši, ka Sycrest terapija viņiem nerada nelabvēlīgu ietekmi.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās asenapīna lietošanas klīnisko pētījumu laikā izraisītās nevēlamās blakusparādības (BP) bija miegainība un trauksme. Ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Citas nopietnas BP tiek apskatītas sīkāk 4.4. apakšpunktā.

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Asenapīna terapijas izraisīto BP sastopamība norādīta tālāk tabulā. Tabulā norādītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Visas BP ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās BP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiskas reakcijas		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas palielināšanās Pastiprināta ēstgriba	Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi	Trauksme				

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība	Distonija Akatīzija Diskinēzija Parkinsonisms Sedācija Reibonis Garšas sajūtas traucējumi	Ģibonis Krampji Ekstrapiramidāli traucējumi Dizartrijs Nemierīgo kāju sindroms	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms	
Acu bojājumi				Akomodācijas traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi			Sinusa bradikardija Hisa kūlīša zara blokāde QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā Sinusa tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Ortostatiska hipotensija Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidējas slimības				Plaušu embolija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Mutes hipoestēzija Slikta dūša Siekalu hipersekrecija	Mēles tūska Disfāģija, Glosodīnija Mutes parestēzijas Mutes dobuma gļotādas bojājumi (čūlas, pūslīšveida izsitumi un iekaisums)		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināts alanīnaminotransferāzes līmenis			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas					Kritieni*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu stīvums		Rabdomiolīze	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Dzimumfunkcijas traucējumi Amenoreja	Ginekomastija Galaktoreja	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks			

\* Skatīt apakšodaļu “Kritieni” zemāk

### Dažu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)*

Klīnisko pētījumu laikā ar asenapīnu ārstētajiem pacientiem ekstrapiramidālie simptomi attīstījās biežāk nekā placebo saņēmušajiem pacientiem (15,4 % pret 11,0 %).

Īstermiņa (6 nedēļu) šizofrēnijas pētījumi liecina, ka attiecībā uz akatīziju ar asenapīnu ārstētiem pacientiem vērojama saistība starp devu un atbildes reakciju un parkinsonisma gadījumā konstatēta lielāka tendence, palielinoties devai.

Ņemot vērā rezultātus, kas iegūti nelielā farmakokinētikas pētījumā, kura laikā nenotika pakāpeniska devas palielināšana, pēc pirmajām asenapīna devām bērni bija jutīgāki pret distoniju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pediatrijas klīniskajos pētījumos, kuru laikā tika izmantota pakāpeniska devas palielināšana, distonijas sastopamība bija līdzīga tai, kas novērota pētījumos pieaugušajiem.

#### *Ķermeņa masas palielināšanās*

Kombinētos īstermiņa un ilgtermiņa šizofrēnijas un bipolārās mānijas pētījumos pieaugušajiem, vidējās ķermeņa masas pārmaiņas, lietojot asenapīnu, bija 0,8 kg. Īslaicīgo šizofrēnijas pētījumu laikā pacientu daļa, kam novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ( $\geq 7\%$  no stāvokļa terapijas sākumā līdz tās beigām), asenapīna grupā bija 5,3 % pacientu, salīdzinot ar 2,3 % pacientu placebo grupā. Īslaicīgo, mainīgās devas bipolārās mānijas pētījumu laikā pacientu daļa, kam novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ( $\geq 7\%$  no stāvokļa terapijas sākumā līdz tās beigām), asenapīna grupā bija 6,5 % pacientu, salīdzinot ar 0,6 % pacientu placebo grupā.

Trīs nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā randomizētā fiksētu devu efektivitātes un drošuma pētījumā ar 10–17 gadus veciem bērniem, kam bija I tipa bipolārie traucējumi, ķermeņa masas vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā beigām pēc placebo vai 2,5 mg, 5 mg vai 10 mg lielu asenapīna devu lietošanas divas reizes dienā bija attiecīgi 0,48, 1,72, 1,62 un 1,44 kg. Pacientu daļa, kam tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās (par  $\geq 7\%$  no pētījuma sākuma līdz 21. dienai), pēc 2,5 mg, 5 mg vai 10 mg lielu asenapīna devu lietošanas divas reizes dienā bija attiecīgi 14,1%, 8,9% un 9,2 %, bet pēc placebo lietošanas 1,1 %. Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (50 nedēļas) 34,8 % pacientu no kopējā skaita novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos (t.i.  $\geq 7\%$  ķermeņa masas pieaugums līdz beigām). Kopumā ķermeņa masas pieaugums līdz pētījuma beigām bija 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatiska hipotensija*

Ortostatiskas hipotensijas sastopamība gados vecākiem pacientiem bija 4,1% salīdzinājumā ar 0,3% kombinētā 2./3. fāzes pētījuma populācijā.



### *Kritieni*

Kritieni var rasties vienas vai vairāku sekojošu blakusparādību rezultātā: miegainība, ortostatiskā hipotensija, reibonis, ekstrapiramidālie simptomi.

### *Aknu enzīmi*

Bieži (īpaši ārstēšanas sākumā) novēro pārejošu asimptomātisku aknu transamināžu alanīntransferāzes (AlAT) un aspartāttransferāzes (AsAT) līmeņa palielināšanos.

### *Citi atklājumi*

Ar asenapīnu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti cerebrivaskulāri traucējumi, tomēr nav iegūti nekādi pierādījumi par to, ka šādu gadījumu sastopamība ir lielāka par to, kas paredzama 18 līdz 65 gadus veciem pieaugušajiem.

Asenapīnam ir raksturīgas anestezējošas īpašības. Tūlīt pēc preparāta lietošanas ir iespējama mutes hipoestēzija un parestēzija, kas parasti izzūd 1 stundas laikā.

Pēcregistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām ar asenapīnu ārstētiem pacientiem, tostarp anafilaktiskām/anafilaktoīdām reakcijām, angioneirotisko tūsku, mēles un rīkles pietūkumu (faringeāla tūska).

### *Pediātriskā populācija*

Asenapīns nav indicēts 18 gadu vecumu nesasniegušu bērnu un pusaudžu ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērnu bipolāro traucējumu un šizofrēnijas pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušo bipolāro traucējumu un šizofrēnijas pētījumos.

Pediātrijas pacientiem, kuriem bija I tipa bipolārie traucējumi, visbiežāk ( $\geq 5\%$  gadījumu un vismaz divreiz biežāk nekā pēc placebo lietošanas) aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, sedācija, reibonis, disgeizija, mutes hipoestēzija vai parestēzija, slikta dūša, pastiprināta ēstgriba, nespēks un ķermeņa masas palielināšanās (skatīt *Ķermeņa masas palielināšanās* augstāk).

Pediātriskiem šizofrēnijas pacientiem visbiežāk ( $\geq 5\%$  pacientu un vismaz divreiz biežāk nekā pēc placebo lietošanas) aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, sedācija, akatīzija, reibonis un mutes hipoestēzija. No pētījuma sākuma līdz beigām statistiski nozīmīgi biežāk tika novērota pacientu ķermeņa masas palielināšanās par  $\geq 7\%$  salīdzinājumā ar placebo lietošanu (3,1 % pacientu) – pēc 2,5 un 5 mg Sycrest devu lietošanas divreiz dienā tā tika novērota attiecīgi 9,5 % un 13,1 % pacientu.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Asenapīna programmā ziņots par dažiem pārdozēšanas gadījumiem. Aprēķinātās lietotās devas bija no 15 līdz 400 mg. Vairumā gadījumu nebija skaidrs, vai asenapīns ir lietots sublingvāli. Ar ārstēšanu saistītās blakusparādības bija uzbudinājums un apjukums, akatīzija, mutes un sejas distonija, sedācija un asimptomātiskas EKG atrades (bradikardija, supraventrikulāri kompleksi, intraventrikulārās pārvades aizkavēšanās).

Specifiska informācija par Sycrest pārdozēšanas ārstēšanu nav pieejama. Sycrest specifiska antidota nav. Jāapsver vairāku zāļu pārdozēšanas iespējamība. Lai konstatētu iespējamās aritmijas, jāveic

kardiovaskulāra uzraudzība, un, veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jākoncentrējas uz uzturošu terapiju, nodrošinot pietiekamu elpceļu oksigenāciju un ventilāciju, kā arī ārstējot simptomus. Hipotensija un asinsrites kolapss jāārstē, veicot atbilstošus pasākumus, piemēram, intravenozi ievadot šķidrums un/vai simptomātiskus līdzekļus (epinefrīnu un dopamīnu nedrīkst lietot, jo beta stimulācija Sycrest izraisītas alfa blokādes apstākļos var pastiprināt hipotensiju). Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jālieto antiholīnērgiskās zāles. Rūpīga medicīniska uzraudzība un kontrole jāturpina, līdz pacients atlabst.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AH05

#### Darbības mehānisms

Asenapīna darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Tomēr, ņemot vērā tā receptoru farmakoloģiju, izteikta doma, ka asenapīna iedarbību nosaka apvienota antagonistiska ietekme pret D2 un 5-HT2A receptoriem. Arī iedarbība pie citiem receptoriem, piemēram, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 un  $\alpha$ 2-adrenerģiskiem receptoriem var veicināt asenapīna klīnisko iedarbību.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Asenapīnam ir liela afinitāte pret serotonīna 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 un 5-HT7 receptoriem, dopamīna D2, D3, D4 un D1 receptoriem,  $\alpha$ 1 un  $\alpha$ 2 adrenerģiskajiem receptoriem un histamīna H1 receptoriem, kā arī mērena afinitāte pret H2 receptoriem. *In vitro* veiktos eksperimentos Asenapīns darbojas kā šo receptoru antagonists. Asenapīnam nav raksturīga nozīmīga afinitāte pret muskarīna tipa holīnērgiskajiem receptoriem.

#### Klīniskā efektivitāte

##### *Klīniskā efektivitāte I tipa bipolāro traucējumu gadījumā*

Asenapīna efektivitāti DSM-IV mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizožu ar psihotiskām iezīmēm vai bez tām ārstēšanā vērtēja divos līdzīga plānojuma 3 nedēļas ilgos, nejaušinātos, dubultmaskētos, mainīgās devas, placebo un ar aktīvu līdzekli (olanzapīnu) kontrolētos monoterapijas pētījumos, iesaistot attiecīgi 488 un 489 pacientus. Visi pacienti atbilda Garīgo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas 4. izdevuma (DSM-IV) diagnostiskajiem I tipa bipolāro traucējumu, pašlaik spēkā esošajiem mānijas epizožu (DSM-IV 296.4x) vai jaukta tipa epizožu (DSM-IV 296.6x) kritērijiem, un atlases perioda laikā/pirms ārstēšanas sākuma viņu vērtējums pēc Junga mānijas vērtēšanas skalas (*Young Mania Rating Scale*; Y-MRS) bija  $\geq 20$ . No šiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar straujām ciklu maiņām. Salīdzinot ar placebo, 3 nedēļas ilgas asenapīna lietošanas laikā tika pierādīta labāka efektivitāte, vājinot mānijas simptomus. Šajos divos pētījumos skaitliskās vērtības [95 % TI], kas aprēķinātas ar LOCF analīzes palīdzību kopējā rezultāta izmaiņām pēc YMRS skalas kopš terapijas sākuma līdz tās beigām bija šādas:

-11,5 [-13,0, -10,0] asenapīna gadījumā salīdzinājumā ar -7,8 [-10,0, -5,6] placebo gadījumā un -10,8 [-12,3, -9,3] asenapīna gadījumā salīdzinājumā ar -5,5 [-7,5, -3,5] placebo gadījumā.

Statistiski nozīmīga atšķirība starp asenapīnu un placebo bija novērojama jau 2. dienā.

Šajos divos 3 nedēļas ilgajos pivotālajos pētījumos iekļautie pacienti turpmāk tika pētīti 9 nedēļas ilgā pētījuma pagarinājumā. Šajā pētījumā pēc 12 nedēļas ilgas randomizētas ārstēšanas tika pierādīta iedarbības saglabāšanās epizodes laikā.

Vienā dubultmaskētā, fiksētās devas, paralēlo grupu, 3 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem, kuri piedzīvoja mānijas vai jauktu epizodi, bija iesaistīti 367 pacienti, no kuriem 126 saņēma placebo, 122 saņēma asenapīnu 5 mg divas reizes dienā (BID) un 119 saņēma asenapīnu 10 mg BID, tika sasniegta primārā efektivitātes hipotēze. Abas asenapīna devas (5 mg BID un 10 mg BID) bija pārākas par placebo un parādīja statistiski nozīmīgu kopējā Y-MRS rezultāta uzlabošanos no terapijas uzsākšanas dienas un 21. dienā, salīdzinot ar placebo. Balstoties uz

LOCF analīzi, ietverot visus ārstētos pacientus, atšķirība vidējā mazāko kvadrātu izmaiņā no terapijas uzsākšanas dienas līdz 21. dienai YMRS kopējā skalā starp asenapīnu 5 mg BID un placebo bija -3,1 punkts (95% TI [-5,7, -0,5]; p vērtība = 0,0183). Atšķirība vidējā mazāko kvadrātu izmaiņā, sākot no terapijas uzsākšanas dienas līdz 21. dienai YMRS kopējā skalā starp asenapīnu 10 mg BID un placebo bija -3,0 punkti (95% TI [-5,6, -0,4]; p-vērtība = 0,0244). Statistiski nozīmīga atšķirība starp asenapīnu un placebo bija redzama jau 2. dienā. Šajā īstermiņa fiksētās devas kontrolētajā pētījumā nebija pierādījumu par papildus ieguvumu, ārstējot ar 10 mg devu divreiz dienā, salīdzinot ar 5 mg divreiz dienā.

12 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 326 pacientus ar māniju vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi ar psihotiskām iezīmēm vai bez tām, kuri daļēji nereaģēja uz ārstēšanu ar litija vai valproātu monoterapiju 2 nedēļas pie terapeitiskas koncentrācijas serumā, asenapīna kā papildlīdzekļa pievienošana deva labāku efektivitāti nekā litija vai valproāta monoterapija pēc 3 nedēļām (parametra 95 % TI aprēķinātās pēc YMRS skalas ar LOCF analīzes palīdzību iegūtās mānijas simptomu samazināšanās izmaiņas kopš terapijas sākuma līdz tās beigām, lietojot asenapīnu un placebo bija attiecīgi -10,3 [-11,9, -8,8] un -7,9 [-9,4, -6,4]), bet pēc 12 nedēļām, lietojot asenapīnu un placebo, tās bija attiecīgi -12,7 [-14,5, -10,9] un -9,3 [-11,8, -7,6].

#### Pediatriiskā populācija

Asenapīna lietošana nav indicēta bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sycrest drošums un efektivitāte tika vērtēta 403 pediatrijas pacientiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem, kuri piedalījās vienā trīs nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā dubultmaskētā pētījumā. 302 no šiem pacientiem divreiz dienā saņēma 2,5–10 mg fiksētas Sycrest devas. Pētījuma rezultāti parādīja, ka salīdzinājumā ar placebo visas trīs Sycrest devas ir statistiski nozīmīgi iedarbīgākas, uzlabojot pēc Janga bērnu un pusaudžu māniju vērtēšanas (YMRS) skalas iegūto kopējo rezultātu, kas tika raksturots kā pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā 21. dienai, salīdzinot ar placebo. Atvērtā, nekontrolētā pagarinājuma pētījumā ilgtermiņa efektivitāte netika novērota 50. nedēļā. Klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas pediatrijas pētījumos, bija līdzīgas tām kas novērotas pētījumos pieaugušajiem. Tomēr blakusparādības ārstēšanas laikā saistībā ar svāra pieaugumu un plazmas lipīdiem bija izteiktākas nekā pētījumos pieaugušajiem novērotās.

Astoņas nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā dubultmaskētā randomizētā pētījumā par fiksētu 2,5 un 5 mg devu lietošanu divreiz dienā 306 pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar šizofrēniju Sycrest efektivitāte netika novērota.

Sycrest pētījumos bērniem tika izmantotas aromatizētas tabletes lietošanai zem mēles. Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Sycrest vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās I tipa bipolāru traucējumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Pēc sublingvālas lietošanas asenapīns uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 0,5 – 1,5 stundu laikā. Sublingvāli lietojot 5 mg asenapīna, tā absolūtā biopieejamība ir 35%. Pēc norīšanas asenapīna absolūtā biopieejamība ir zema (< 2 % lietojot tabletes iekšķīgi). Lietojot ūdeni dažas (2 vai 5) minūtes pēc asenapīna lietošanas, asenapīna iedarbība samazinājās (attiecīgi 19 % un 10 %). Tādēļ 10 minūtes pēc tabletes lietošanas jāizvairās no uztura lietošanas un šķidruma dzeršanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Izkliede

Asenapīns izkļiedējas ātri, un tam ir liels izkļiedes tilpums (aptuveni 20–25 l/kg), kas liecina par plašu ekstravaskulāru izkļiedi. Asenapīns ir izteikti (95 %) saistīts ar plazmas olbaltumvielām, arī ar albumīnu un  $\alpha$ 1 skābo glikoproteīnu.

### Biotransformācija

Asenapīns tiek plaši metabolizēts. Galvenie asenapīna metabolisma ceļi ir tieša glikuronidācija (ko mediē UGT1A4) un citohroma P450 (galvenokārt CYP1A2, līdzdarbojoties 2D6 un 3A4) mediēta oksidācija un demetilācija. *In vivo* pētījumā cilvēkiem ar radioloģiski iezīmētu asenapīnu galvenais ar zālēm saistītais savienojums plazmā bija asenapīna N+-glikuronīds; citi savienojumi bija N-dezmetilasenapīns, N-dezmetilasenapīna N-karbamoilglikuronīds un nemainīts asenapīns mazākā daudzumā. Sycrest aktivitāti nosaka galvenokārt pamatsavienojums.

Asenapīns ir vājš CYP2D6 inhibitors. Asenapīns neinducē CYP1A2 vai CYP3A4 darbību cilvēka hepatocītu kultūrā. Asenapīna lietošana vienlaikus ar zināmiem šo metabolisko ceļu inhibitoriem, induktoriem vai substrātiem pētīta vairākos zāļu mijiedarbības pētījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Eliminācija

Asenapīns ir savienojums ar augstu klīrensu, kas pēc intravenozas ievades ir 52 l/h. Masas līdzsvara pētījumā lielāko daļu radioaktīvi iezīmētās devas konstatēja urīnā (aptuveni 50 %) un izkārnījumos (aptuveni 40 %) un tikai neliels daudzums izdalījās izkārnījumos nemainīta savienojuma veidā (5 – 16 %). Pēc sākotnējās ātrākas izkļiedes fāzes asenapīna terminālais pusperiods ir aptuveni 24 h.

### Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devu no 5 līdz 10 mg divreiz dienā (divas reizes), gan iedarbības apjoms, gan maksimālā koncentrācija palielinās mazāk nekā lineāri (1,7 reizes). Mazāk nekā lineāra C<sub>max</sub> un AUC palielināšanās līdz ar devu var būt saistīta ar uzsūkšanās spējas ierobežojumiem no mutes dobuma gļotādas pēc sublingvālas lietošanas.

Lietojot divreiz dienā, līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 3 dienu laikā. Kopumā asenapīna farmakokinētika līdzsvara stāvoklī ir līdzīga vienreizējas devas farmakokinētikai.

### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

#### *Aknu darbības traucējumi*

Asenapīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) novēroja asenapīna iedarbības palielināšanos 7 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Asenapīna farmakokinētika pēc vienreizējas 5 mg asenapīna devas lietošanas pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem un normālu nieru darbību bija līdzīga.

Pieredzes par asenapīna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min) nav.

#### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem (65 – 85 gadu vecumā) asenapīna iedarbība ir par aptuveni 30 % lielāka nekā gados jaunākiem pieaugušajiem.

#### *Pediātriskā populācija (bērni un pusaudži)*

FK pētījumā, kura laikā divreiz dienā tika lietotas 5 mg nearomatizētas zem mēles lietojamas tabletes, asenapīna farmakokinētika pusaudžiem (12 – 17 gadu vecumā, ieskaitot) bija līdzīga kā pieaugušajiem. Pusaudžiem 10 mg divreiz dienā deva neizraisīja iedarbības pastiprināšanos, salīdzinot ar divreiz dienā lietotu 5 mg devu.

Otrajā FK pētījumā, kura laikā tika lietotas aromatizētas sublingvālās tabletes, salīdzinot asenapīna lietošanu pa 5 mg divreiz dienā un 10 mg lielu devu lietošanu divreiz dienā pediātriskā populācijā (vecumā no 10 līdz 17 gadiem), asenapīna kopējā iedarbība palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

### *Dzimums*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka nav pierādījumu par asenapīna farmakokinētikas atšķirībām, kas būtu saistītas ar dzimumu.

### *Rase*

Populācijas farmakokinētikas analīzē klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz asenapīna farmakokinētiku nekonstatēja.

### *Smēķēšanas statuss*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka smēķēšana, kas inducē CYP1A2, neietekmē asenapīna klīrensu. Īpaši šim nolūkam plānotā pētījumā vienlaikus smēķēšana, lietojot sublingvāli 5 mg devu, asenapīna farmakokinētiku neietekmēja.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām un suņiem konstatēja galvenokārt devu ierobežojošu farmakoloģisku ietekmi, piemēram, sedāciju. Turklāt novēroja prolaktīna medītē ietekmi uz krūšu dziedzeriem un pārošanās cikla traucējumus. Suņiem lielas iekšķīgi lietotas devas izraisīja toksisku ietekmi uz aknām, kas nebija vērojama pēc hroniskas intravenozas lietošanas. Asenapīnam piemīt zināma afinitāte pret melanīnu saturošiem audiem. Tomēr, pārbaudot *in vitro*, fototoksicitāti tam nekonstatēja. Turklāt, veicot ar asenapīnu ilgstoši ārstētu suņu acu histopatoloģisku izmeklēšanu, nekonstatēja toksiskas ietekmes pazīmes uz acīm, kas liecina par fototoksicitātes bīstamības neesamību. Vairākos testos asenapīns nebija genotoksisks. Subkutānos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm audzēju sastopamības biežuma palielināšanos nenovēroja. Ietekmi neklīniskajos pētījumos novēroja tikai pie iedarbības līmeņa, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam, kas liecina, ka šai atradei ir neliela nozīme klīniskas preparāta lietošanas laikā.

Asenapīns neizraisīja auglības traucējumus žurkām un nebija teratogēns žurkām un trušiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem konstatēja toksisku ietekmi uz embriju. Asenapīns izraisīja vieglu toksisku ietekmi uz mātīti un nelielu augļa skeleta attīstības aizturi. Pēc perorālas lietošanas grūsnām trusenēm organoģenēzes laikā, lietojot lielu devu pa 15 mg.kg<sup>-1</sup> divreiz dienā, asenapīns nelabvēlīgi ietekmēja ķermeņa masu. Lietojot šo devu, samazinājās augļa ķermeņa masa. Ievadot asenapīnu intravenozi grūsnām trusenēm, embriotoksicitātes pazīmes nenovēroja. Žurkām pēc perorālas vai intravenozas zāļu ievades organoģenēzes vai grūsnības laikā toksisku ietekmi uz embriju/augli (palielināts pēcimplantācijas zudumu biežums, samazināta augļa ķermeņa masa un aizkavēta pārkaulošanās) nenovēroja. Novēroja palielinātu jaundzimušo mirstību žurku mātītēm, kuras tika ārstētas grūsnības un zīdīšanas laikā. Veicot krusteniskas audzināšanas pētījumu, secināts, ka asenapīns ierosināja peri- un postnatālus nāves gadījumus drīzāk mazuļu veselības traucējumu dēļ, nevis mātīšu zīdīšanas uzvedības dēļ.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Želatīns  
Mannīts (E421)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.  
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Atplēšami alumīnija/alumīnija blisteri kastītēs pa 20, 60 vai 100 tabletēm lietošanai zem mēles.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 1.septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 5.maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sycrest 10 mg tabletes lietošanai zem mēles

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete lietošanai zem mēles satur 10 mg asenapīna (maleāta veidā) (*asenapine*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Tabletes lietošanai zem mēles

Apaļas, baltas līdz pelēkbaltas tabletes lietošanai zem mēles ar iespaidumu „10” vienā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Sycrest ir indicēts vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanai I tipa bipolāru traucējumu gadījumā pieaugušajiem.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Sycrest monoterapijas ieteicamā sākumdeva ir 5 mg divreiz dienā. Viena deva jālieto no rīta un viena deva – vakarā. Devu var palielināt līdz 10 mg divreiz dienā, balstoties uz individuālo klīnisko atbildes reakciju un panesamību. Skatīt 5.1. apakšpunktu. Kombinētas terapijas gadījumā ieteicama sākumdeva pa 5 mg divreiz dienā. Atkarībā no konkrētā pacienta klīniskās atbildes reakcijas un panesamības devu var palielināt līdz 10 mg divreiz dienā.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem Sycrest jālieto piesardzīgi. Informācija par efektivitāti 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežota. Pieejamie farmakokinētikas dati ir norādīti 5.2. apakšpunktā.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pieredzes par asenapīna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min) nav.

##### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Dažiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nevar izslēgt palielinātas asenapīna koncentrācijas plazmā iespējamību un ieteicams ievērot piesardzību. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) novēroja asenapīna iedarbības palielināšanos 7 reizes. Sycrest nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

##### *Pediātriskā populācija*

Ar 10–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam ir ar I tipa bipolārajiem traucējumiem saistītas mānijas vai jaukta tipa epizodes, ir veikts farmakokinētikas pētījums un īslaicīgs efektivitātes un

drošuma pētījums. Atvērtā, nekontrolētā pagarinājuma pētījumā ilgtermiņa drošums šajā populācijā tika novērots 50. nedēļā. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, tomēr ieteikt devas nav iespējams.

### Lietošanas veids

Tableti no blistera drīkst izņemt tikai tad, kad pacients ir gatavs to lietot. Tabletei drīkst pieskarties ar sausām rokām. Tableti no iepakojuma nedrīkst izspiest. Tablešu iepakojumu nedrīkst griezt vai plēst. Krāsainā mēlīte jāpavelk atpakaļ, un tablete maigi jāizņem. Tabletes nedrīkst sasmalcināt.

Lai nodrošinātu optimālu uzsūkšanos, Sycrest sublingvālā tablete jānovieto zem mēles un tai jāļauj pilnībā izšķīst. Tablete siekalās izšķīdīs dažu sekunžu laikā. Sycrest sublingvālās tabletes nedrīkst sakost un norīt. 10 minūtes pēc tabletes lietošanas jāizvairās no uztura lietošanas un šķidruma dzeršanas.

Lietojot kombinācijā ar citām zālēm, Sycrest jālieto pēdējais.

Ārstēšanu ar Sycrest nav ieteicams veikt pacientiem, kuri nevar izpildīt lietošanas norādījumus, jo norīšanas gadījumā asenapīna biopieejamība ir maza (< 2 %, lietojot tabletes iekšķīgi).

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Gados vecāki pacienti, kam ir ar demenci saistīta psihoze

Gados vecākiem pacientiem, kam ir ar demenci saistīta psihoze un kas tiek ārstēti ar antipsihotiskām vielām, ir palielināts nāves risks.

Pacientu ar psihozēm, kas saistītas ar demenci, ārstēšanai Sycrest nav apstiprināts, un šajā pacientu grupā tā lietošana nav ieteicama.

#### Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

Lietojot antipsihotiskos līdzekļus, arī asenapīnu, ziņots par ļaundabīgo neiroleptisko sindromu (ĻNS), kam raksturīga hipertermija, muskuļu rigiditāte, autonomās nervu sistēmas nestabilitāte, apziņas traucējumi un palielināts kreatinīna fosfokināzes līmenis serumā. Citas klīniskās pazīmes var būt mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja.

Ja pacientam rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par ĻNS, Sycrest lietošana jāpārtrauc.

#### Krampji

Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar asenapīnu dažkārt ziņots par krampjiem. Tādēļ pacientiem, kam anamnēzē ir krampji vai ar krampjiem saistītas slimības, Sycrest jālieto piesardzīgi.

#### Pašnāvība

Psihotiskām slimībām un bipolāriem traucējumiem raksturīga pašnāvības mēģinājuma iespējamība, un vienlaikus ar ārstēšanu jāveic augsta riska pacientu stingra uzraudzība.

#### Ortostatiska hipotensija

Asenapīns var izraisīt ortostatisku hipotensiju un sinkopi, īpaši ārstēšanas sākumā, iespējams, atspoguļojot tā  $\alpha_1$ -adrenerģiskā antagonista īpašības. Gados vecāki pacienti ir īpaši pakļauti ortostatiskas hipotensijas riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar Sycrest dažkārt ziņots par sinkopes gadījumiem. Sycrest piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar diagnosticētu kardiovaskulāru slimību (piemēram, sirds mazspēju, miokarda infarktu vai išēmiju, vadišanas traucējumiem), cerebrovaskulāru slimību vai stāvokļiem, kas predisponē pacientu hipotensijai (piemēram, dehidratācija un hipovolēmija).



### Tardīvā diskinēzija

Zāles ar dopamīna receptoru antagonistu īpašībām ir saistītas ar tardīvās diskinēzijas indukciju, kam raksturīgas ritmiskas, patvaļīgas kustības, galvenokārt mēles un/vai sejas kustības. Klīniskajos pētījumos ārstēšanas laikā ar asenapīnu dažkārt ziņots par tardīvo diskinēziju. Ekstrapiramidālo simptomu attīstība ir tardīvās diskinēzijas riska faktors. Ja pacientam, kas lieto Sycrest, rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

### Hiperprolaktinēmija

Dažiem pacientiem, kuri lieto Sycrest, novērots palielināts prolaktīna līmenis. Klīniskajos pētījumos bijušas dažas blakusparādības, kas saistītas ar patoloģisku prolaktīna līmeni.

### QT intervāls

Ar asenapīna lietošanu klīniski nozīmīga QT pagarināšanās nav saistīta. Sycrest piesardzīgi jāparaksta pacientiem, kam ir diagnosticēta kardiovaskulāra slimība vai ģimenes anamnēzē ir QT pagarināšanās, kā arī lietošanai vienlaikus ar citām zālēm, kuras pagarina QT intervālu.

### Hiperglikēmija un cukura diabēts

Asenapīna terapijas laikā dažkārt ir aprakstīta hiperglikēmija un jau iepriekš esoša diabēta saasināšanās. Saistības starp atipiskiem līdzekļiem un glikozes līmeņa novirzēm novērtēšanu apgrūtināta iespējami palielināts cukura diabēta fona risks pacientiem ar šizofrēniju vai bipolāru traucējumu un palielināta cukura diabēta sastopamība vispārējā populācijā. Diabēta slimniekiem un pacientiem ar cukura diabēta riska faktoriem ieteicams veikt atbilstošu klīnisku uzraudzību.

### Disfāģija

Ar antipsihotisko terapiju ir saistīti barības vada motilitātes traucējumi un aspirācija. Ar Sycrest ārstētiem pacientiem dažkārt ziņots par disfāģijas gadījumiem.

### Ķermeņa temperatūras regulācija

Ar antipsihotiskām zālēm saistīti organisma spējas pazemināt ķermeņa pamattemperatūru traucējumi. Pēc klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem secināts, ka klīniski nozīmīga ķermeņa temperatūras disregulācija ar asenapīna lietošanu nav saistīta. Ordinējot Sycrest pacientiem, kam paredzami stāvokļi, kas var veicināt ķermeņa bazālās temperatūras paaugstināšanos, piemēram, smagai fiziskai slodzei vai pārmērīga karstuma ietekmei pakļautiem pacientiem, pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles ar antiholīnērgisku aktivitāti, kā arī pacientiem, kam iespējama dehidratācija, jāievēro atbilstoša piesardzība.

### Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) asenapīna iedarbība palielinās 7 reizes. Tādēļ Sycrest lietošana šādiem pacientiem nav ieteicama.

### Parkinsona slimība un Levi ķermenīšu demence

Ordinējot Sycrest pacientiem ar Parkinsona slimību vai Levi ķermenīšu demenci (*dementia with Lewy Bodies; DLB*), ārstiem jāvērtē ieguvuma un riska attiecība, jo abās šajās pacientu grupās ir iespējams palielināts ļaundabīgā neiroleptiskā sindroma risks, kā arī paaugstināta jutība pret antipsihotiskajiem līdzekļiem. Šīs paaugstinātās jutības iespējamās izpausmes, kas var pievienoties ekstrapiramidālajiem simptomiem, ir apjukums, refleksu traucējumi, posturāli ķermeņa līdzsvara traucējumi un bieži kritieni.

### Kritieni

Asenapīns var izraisīt nelabvēlīgu ietekmi, piemēram, miegainību, ortostatisko hipotensiju, reiboni un ekstrapiramidālos simptomus, kas var izraisīt kritienus un līdz ar to arī lūzumus vai citas traumas. Pirms asenapīna izrakstīšanas jānovērtē pacienti, kuriem ir risks nokrist.

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nemot vērā asenapīna primāro ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (CNS) (skatīt 4.8. apakšpunktu), jāievēro piesardzība, to lietojot kombinācijā ar citām centrālas darbības zālēm. Pacientiem jāiesaka izvairīties no alkohola lietošanas ārstēšanas laikā ar Sycrest.

##### Iespējamā citu zāļu ietekme uz Sycrest

Asenapīns tiek izvadīts, galvenokārt, tiešas UGT1A4 veiktas glikuronidācijas un citohroma P450 izoenzīmu (galvenokārt CYP1A2) veikta oksidatīvā metabolisma ceļā. Pētīta iespējamā vairāku šo enzimatisko ceļu inhibitoru un induktoru ietekme uz asenapīna farmakokinētiku, īpašu uzmanību pievēršot fluvoksamīnam (CYP1A2 inhibitoram), paroksetīnam (CYP2D6 inhibitoram), imipramīnam (CYP1A2/2C19/3A4 inhibitoram), cimetidīnam (CYP3A4/2D6/1A2 inhibitoram), karbamazepīnam (CYP3A4/1A2 induktoram) un valproātam (UGT inhibitoram). Izņemot fluvoksamīnu, neviens no šiem līdzekļiem neizraisīja klīniski nozīmīgas asenapīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Lietojot vienlaikus ar vienreizēju asenapīna 5 mg devu, 25 mg fluvoksamīna divreiz dienā izraisīja asenapīna AUC palielināšanos par 29 %. Paredzams, ka pilna fluvoksamīna terapeitiskā deva radīs lielāku asenapīna koncentrācijas palielināšanos plazmā. Tādēļ asenapīns vienlaikus ar fluvoksamīnu jālieto piesardzīgi.

##### Iespējamā Sycrest ietekme uz citām zālēm

$\alpha$ 1-adrenergiskā antagonista īpašību dēļ ar spēju izraisīt ortostatisku hipotensiju (skatīt 4.4. apakšpunktu) Sycrest var pastiprināt dažu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību.

Asenapīns var iedarboties pretēji levodopa un dopamīna agonistu iedarbībai. Ja ārsts šādas kombinācijas lietošanu uzskata par nepieciešamu, jāordinē visu preparātu minimālās efektīvās devas.

*In vitro* pētījumi liecina, ka asenapīns vāji inhibē CYP2D6. Klīniskajos zāļu mijiedarbības pētījumos, kuros pētīta asenapīna izraisītas CYP2D6 inhibīcijas ietekme, iegūti šādi rezultāti:

- Pēc deksametorfāna un asenapīna vienlaicīgas lietošanas veseliem cilvēkiem noteica deksametorfāna/deksametorfāna (DX/DM) attiecību kā CYP2D6 aktivitātes marķieri. Ārstēšana ar 5 mg asenapīna divreiz dienā izraisīja DX/DM attiecības frakcionālu samazināšanos līdz 0,43, kas liecina par CYP2D6 inhibīciju. Tajā pašā pētījumā ārstēšana ar 20 mg paroksetīna dienā samazināja DX/DM attiecību līdz 0,032.
- Atsevišķā pētījumā, lietojot vienlaikus vienreizēju 75 mg imipramīna devu un vienreizēju 5 mg asenapīna devu, metabolīta dezipramīna (CYP2D6 substrāta) koncentrācija plazmā nemainījās.
- Lietojot vienlaikus vienreizēju paroksetīna 20 mg devu (CYP2D6 substrāts un inhibitors) ārstēšanas laikā ar 5 mg asenapīna divreiz dienā 15 veseliem vīriešiem, paroksetīna iedarbība palielinājās gandrīz 2 reizes.

*In vivo* asenapīns ir tikai vājš CYP2D6 inhibitors. Tomēr asenapīns var pastiprināt paroksetīna inhibējošo ietekmi uz savu metabolismu.

Tādēļ ar zālēm, kas ir gan CYP2D6 substrāti, gan inhibitori, Sycrest jālieto piesardzīgi.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Sycrest lietošanu grūtniecēm. Asenapīns nebija teratogēns pētījumos ar dzīvniekiem. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta toksiska ietekme uz mātīti un embriju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Jaundzimušiem zīdaiņiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā Sycrest) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences

simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par ažitāciju, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem vai barošanās traucējumiem jaundzimušiem zīdaiņiem. Tādēļ jaundzimuši zīdaiņi rūpīgi jānovēro.

Sycrest nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad sievietes klīniskā stāvokļa dēļ ir nepieciešama ārstēšana ar asenapīnu, un tikai tad, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku, kādam tiek pakļauts auglis.

#### Barošana ar krūti

Asenapīns izdalījās žurku mātišu pienā zīdīšanas periodā. Nav zināms, vai asenapīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Sycrest lietošanas laikā barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

#### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos fertilitātes pavājināšanos nenovēroja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Asenapīns var izraisīt miegainību un sedāciju. Tādēļ pacientiem jāiesaka atturēties vadīt transportlīdzekļus un apkalpot iekārtas, kamēr viņi nav pilnībā droši, ka Sycrest terapija viņiem nerada nelabvēlīgu ietekmi.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās asenapīna lietošanas klīnisko pētījumu laikā izraisītās nevēlamās blakusparādības (BP) bija miegainība un trauksme. Ziņots par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām. Citas nopietnas BP tiek apskatītas sīkāk 4.4. apakšpunktā.

#### Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Asenapīna terapijas izraisīto BP sastopamība norādīta tālāk tabulā. Tabulā norādītas klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

Visas BP ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmai un sastopamības biežumam: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ) un reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās BP sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiskas reakcijas		
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Ķermeņa masas palielināšanās Pastiprināta ēstgriba	Hiperglikēmija		
Psihiskie traucējumi	Trauksme				
Nervu sistēmas traucējumi	Miegainība	Distonija Akatīzija Diskinēzija Parkinsonisms Sedācija Reibonis Garšas sajūtas traucējumi	Ģībonis Krampji Ekstrapiramidāli traucējumi Dizartrijs Nemierīgo kāju sindroms	Ļaundabīgais neuroleptiskais sindroms	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Acu bojājumi				Akomodācijas traucējumi	
Sirds funkcijas traucējumi			Sinusa bradikardija Hisa kūlīša zara blokāde QT intervāla pagarināšanās elektrokardiogrammā Sinusa tahikardija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi			Ortostatiska hipotensija Hipotensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības				Plaušu embolija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Mutes hipoestēzija Slikta dūša Siekalu hipersekrēcija	Mēles tūska Disfāģija, Glosodīnija Mutes parestēzijas Mutes dobuma gļotādas bojājumi (čūlas, pūslīšveida izsitumi un iekaisums)		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Palielināts alanīnaminotransferāzes līmenis			
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas					Kritieni*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu stīvums		Rabdomiolīze	
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā					Zāļu abstinences sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Dzimumfunkcijas traucējumi Amenoreja	Ginekomastija Galaktoreja	

Orgānu sistēma	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks			

\* Skatīt apakšnodaļu “*Kritieni*” zemāk

### Dažu nevēlamo blakusparādību apraksts

#### *Ekstrapiramidālie simptomi (EPS)*

Klīnisko pētījumu laikā ar asenapīnu ārstētajiem pacientiem ekstrapiramidālie simptomi attīstījās biežāk nekā placebo saņemušajiem pacientiem (15,4 % pret 11,0 %).

Īstermiņa (6 nedēļu) šizofrēnijas pētījumi liecina, ka attiecībā uz akatīziju ar asenapīnu ārstētiem pacientiem vērojama saistība starp devu un atbildes reakciju un parkinsonisma gadījumā konstatēta lielāka tendence, palielinoties devai.

Nemot vērā rezultātus, kas iegūti nelielā farmakokinētikas pētījumā, kura laikā nenotika pakāpeniska devas palielināšana, pēc pirmajām asenapīna devām bērni bija jutīgāki pret distoniju (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pediatrijas klīniskajos pētījumos, kuru laikā tika izmantota pakāpeniska devas palielināšana, distonijas sastopamība bija līdzīga tai, kas novērota pētījumos pieaugušajiem.

#### *Ķermeņa masas palielināšanās*

Kombinētos īstermiņa un ilgtermiņa šizofrēnijas un bipolārās mānijas pētījumos pieaugušajiem, vidējās ķermeņa masas pārmaiņas, lietojot asenapīnu, bija 0,8 kg. Īslaicīgo šizofrēnijas pētījumu laikā pacientu daļa, kam novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ( $\geq 7\%$  no stāvokļa terapijas sākumā līdz tās beigām), asenapīna grupā bija 5,3 % pacientu, salīdzinot ar 2,3 % pacientu placebo grupā. Īslaicīgo, mainīgās devas bipolārās mānijas pētījumu laikā pacientu daļa, kam novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās ( $\geq 7\%$  no stāvokļa terapijas sākumā līdz tās beigām), asenapīna grupā bija 6,5 % pacientu, salīdzinot ar 0,6 % pacientu placebo grupā.

Trīs nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā randomizētā fiksētu devu efektivitātes un drošuma pētījumā ar 10–17 gadus veciem bērniem, kam bija I tipa bipolārie traucējumi, ķermeņa masas vidējās pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā beigām pēc placebo vai 2,5 mg, 5 mg vai 10 mg lielu asenapīna devu lietošanas divas reizes dienā bija attiecīgi 0,48, 1,72, 1,62 un 1,44 kg. Pacientu daļa, kam tika novērota klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās (par  $\geq 7\%$  no pētījuma sākuma līdz 21. dienai), pēc 2,5 mg, 5 mg vai 10 mg lielu asenapīna devu lietošanas divas reizes dienā bija attiecīgi 14,1%, 8,9% un 9,2 %, bet pēc placebo lietošanas 1,1 %. Ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (50 nedēļas) 34,8 % pacientu no kopējā skaita novēroja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos (t.i.  $\geq 7\%$  ķermeņa masas pieaugums līdz beigām). Kopumā ķermeņa masas pieaugums līdz pētījuma beigām bija 3,5 (5,76) kg.

#### *Ortostatiska hipotensija*

Ortostatiskas hipotensijas sastopamība gados pacientiem cilvēkiem bija 4,1% salīdzinājumā ar 0,3% kombinētā 2./3. fāzes pētījuma populācijā.

#### *Kritieni*

Kritieni var rasties vienas vai vairāku sekojošu blakusparādību rezultātā: miegainība, ortostatiskā hipotensija, reibonis, ekstrapiramidālie simptomi.

#### *Aknu enzīmi*

Bieži (īpaši ārstēšanas sākumā) novēro pārejošu asimptomātisku aknu transamināžu alanīntransferāzes (AlAT) un aspartāttransferāzes (AsAT) līmeņa palielināšanos.

### *Citi atklājumi*

Ar asenapīnu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti cerebrāli traucējumi, tomēr nav iegūti nekādi pierādījumi par to, ka šādu gadījumu sastopamība ir lielāka par to, kas paredzama 18 līdz 65 gadus veciem pieaugušajiem.

Asenapīnam ir raksturīgas anestezējošas īpašības. Tūlīt pēc preparāta lietošanas ir iespējama mutes hipoestēzija un parestēzija, kas parasti izzūd 1 stundas laikā.

Pēc reģistrācijas periodā saņemti ziņojumi par nopietnām paaugstinātas jutības reakcijām ar asenapīnu ārstētiem pacientiem, tostarp anafilaktiskām/anafilaktoīdām reakcijām, angioneirotisko tūsku, mēles un rīkles pietūkumu (faringeāla tūska).

### *Pediātriskā populācija*

Asenapīns nav indicēts 18 gadu vecumu nerasniegušu bērnu un pusaudžu ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Bērnu bipolāro traucējumu un šizofrēnijas pētījumos novērotās klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušo bipolāro traucējumu un šizofrēnijas pētījumos.

Pediātrijas pacientiem, kuriem bija I tipa bipolārie traucējumi, visbiežāk ( $\geq 5\%$  gadījumu un vismaz divreiz biežāk nekā pēc placebo lietošanas) aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, sedācija, reibonis, disgeizija, mutes hipoestēzija vai parestēzija, slikta dūša, pastiprināta ēstgriba, nespēks un ķermeņa masas palielināšanās. (skatīt *Ķermeņa masas palielināšanās* augstāk).

Pediātriskiem šizofrēnijas pacientiem visbiežāk ( $\geq 5\%$  pacientu un vismaz divreiz biežāk nekā pēc placebo lietošanas) aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija miegainība, sedācija, akatīzija, reibonis un mutes hipoestēzija. No pētījuma sākuma līdz beigām statistiski nozīmīgi biežāk tika novērota pacientu ķermeņa masas palielināšanās par  $\geq 7\%$  salīdzinājumā ar placebo lietošanu (3,1 % pacientu) – pēc 2,5 un 5 mg Sycrest devu lietošanas divreiz dienā tā tika novērota attiecīgi 9,5 % un 13,1 % pacientu.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Asenapīna programmā ziņots par dažiem pārdozēšanas gadījumiem. Aprēķinātās lietotās devas bija no 15 līdz 400 mg. Vairumā gadījumu nebija skaidrs, vai asenapīns ir lietots sublingvāli. Ar ārstēšanu saistītās blakusparādības bija uzbudinājums un apjukums, akatīzija, mutes un sejas distonija, sedācija un asimptomātiskas EKG atrades (bradikardija, supraventrikulāri kompleksi, intraventrikulārās pārvades aizkavēšanās).

Specifiska informācija par Sycrest pārdozēšanas ārstēšanu nav pieejama. Sycrest specifiska antidota nav. Jāapsver vairāku zāļu pārdozēšanas iespējamība. Lai konstatētu iespējamās aritmijas, jāveic kardiovaskulāra uzraudzība, un, veicot pārdozēšanas ārstēšanu, jākoncentrējas uz uzturošu terapiju, nodrošinot pietiekamu elpceļu oksigenāciju un ventilāciju, kā arī ārstējot simptomus. Hipotensija un asinsrites kolaps jāārstē, veicot atbilstošus pasākumus, piemēram, intravenozi ievadot šķidrumu un/vai simptomātiskus līdzekļus (epinefrīnu un dopamīnu nedrīkst lietot, jo beta stimulācija Sycrest izraisītas alfa blokādes apstākļos var pastiprināt hipotensiju). Smagu ekstrapiramidālu simptomu gadījumā jālieto antiholīnēģiskās zāles. Rūpīga medicīniska uzraudzība un kontrole jāturpina, līdz pacients atlabst.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AH05

#### Darbības mehānisms

Asenapīna darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Tomēr, ņemot vērā tā receptoru farmakoloģiju, izteikta doma, ka asenapīna iedarbību nosaka apvienota antagonistiska ietekme pret D2 un 5-HT<sub>2A</sub> receptoriem. Arī iedarbība pie citiem receptoriem, piemēram, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, D3 un  $\alpha$ <sub>2</sub>-adrenerģiskiem receptoriem var veicināt asenapīna klīnisko iedarbību.

#### Farmakodinamiskā iedarbība

Asenapīnam ir liela afinitāte pret serotonīna 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> un 5-HT<sub>7</sub> receptoriem, dopamīna D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub> un D<sub>1</sub> receptoriem,  $\alpha$ <sub>1</sub> un  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenerģiskajiem receptoriem un histamīna H<sub>1</sub> receptoriem, kā arī mērena afinitāte pret H<sub>2</sub> receptoriem. *In vitro* veiktos eksperimentos Asenapīns darbojas kā šo receptoru antagonists. Asenapīnam nav raksturīga nozīmīga afinitāte pret muskarīna tipa holīnerģiskajiem receptoriem.

#### Klīniskā efektivitāte

##### *Klīniskā efektivitāte I tipa bipolāro traucējumu gadījumā*

Asenapīna efektivitāti DSM-IV mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizožu ar psihotiskām iezīmēm vai bez tām ārstēšanā vērtēja divos līdzīga plānojuma 3 nedēļas ilgos, nejaušinātos, dubultmaskētos, mainīgās devas, placebo un ar aktīvu līdzekli (olanzapīnu) kontrolētos monoterapijas pētījumos, iesaistot attiecīgi 488 un 489 pacientus. Visi pacienti atbilda Garīgo slimību diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas 4. izdevuma (DSM-IV) diagnostiskajiem I tipa bipolāro traucējumu, pašlaik spēkā esošajiem mānijas epizožu (DSM-IV 296.4x) vai jaukta tipa epizožu (DSM-IV 296.6x) kritērijiem, un atlases perioda laikā/pirms ārstēšanas sākuma viņu vērtējums pēc Junga mānijas vērtēšanas skalas (*Young Mania Rating Scale*; Y-MRS) bija  $\geq 20$ . No šiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar straujām ciklu maiņām. Salīdzinot ar placebo, 3 nedēļas ilgas asenapīna lietošanas laikā tika pierādīta labāka efektivitāte, vājinot mānijas simptomus. Šajos divos pētījumos skaitliskās vērtības [95 % TI], kas aprēķinātas ar LOCF analīzes palīdzību kopējā rezultāta izmaiņām pēc YMRS skalas kopš terapijas sākuma līdz tās beigām bija šādas:

-11,5 [-13,0, -10,0] asenapīna gadījumā salīdzinājumā ar -7,8 [-10,0, -5,6] placebo gadījumā un

-10,8 [-12,3, -9,3] asenapīna gadījumā salīdzinājumā ar -5,5 [-7,5, -3,5] placebo gadījumā.

Statistiski nozīmīga atšķirība starp asenapīnu un placebo bija novērojama jau 2. dienā.

Šajos divos 3 nedēļas ilgajos pivotālajos pētījumos iekļautie pacienti turpmāk tika pētīti 9 nedēļas ilgā pētījuma pagarinājumā. Šajā pētījumā pēc 12 nedēļas ilgas randomizētas ārstēšanas tika pierādīta iedarbības saglabāšanās epizodes laikā.

Vienā dubultmaskētā, fiksētās devas, paralēlo grupu, 3 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem, kuri piedzīvoja mānijas vai jauktu epizodi, bija iesaistīti 367 pacienti, no kuriem 126 saņēma placebo, 122 saņēma asenapīnu 5 mg divas reizes dienā (BID) un 119 saņēma asenapīnu 10 mg BID, tika sasniegta primārā efektivitātes hipotēze. Abas asenapīna devas (5 mg BID un 10 mg BID) bija pārākas par placebo un parādīja statistiski nozīmīgu kopējā Y-MRS rezultāta uzlabošanos no terapijas uzsākšanas dienas un 21. dienā, salīdzinot ar placebo. Balstoties uz LOCF analīzi, ietverot visus ārstētos pacientus, atšķirība vidējā mazāko kvadrātu izmaiņā no terapijas uzsākšanas dienas līdz 21. dienai YMRS kopējā skalā starp asenapīnu 5 mg BID un placebo bija -3,1 punkts (95% TI [-5,7, -0,5]; p vērtība = 0,0183). Atšķirība vidējā mazāko kvadrātu izmaiņā, sākot no terapijas uzsākšanas dienas līdz 21. dienai YMRS kopējā skalā starp asenapīnu 10 mg BID un placebo bija -3,0 punkti (95% TI [-5,6, -0,4]; p-vērtība = 0,0244). Statistiski nozīmīga atšķirība starp asenapīnu un placebo bija redzama jau 2. dienā. Šajā īstermiņa fiksētās devas kontrolētajā pētījumā nebija pierādījumu par papildus ieguvumu, ārstējot ar 10 mg devu divreiz dienā, salīdzinot ar 5 mg divreiz dienā.

12 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā, iesaistot 326 pacientus ar māniju vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi ar psihotiskām iezīmēm vai bez tām, kuri daļēji nereaģēja uz ārstēšanu ar litija vai valproātu monoterapiju 2 nedēļas pie terapeitiskas koncentrācijas serumā, asenapīna kā papildlīdzekļa pievienošana deva labāku efektivitāti nekā litija vai valproāta monoterapija pēc 3 nedēļām (parametra 95 % TI aprēķinātās pēc YMRS skalas ar LOCF analīzes palīdzību iegūtās mānijas simptomu samazināšanās izmaiņas kopš terapijas sākuma līdz tās beigām, lietojot asenapīnu un placebo bija attiecīgi -10,3 [-11,9, -8,8] un -7,9 [-9,4, -6,4]), bet pēc 12 nedēļām, lietojot asenapīnu un placebo, tās bija attiecīgi -12,7 [-14,5, -10,9] un -9,3 [-11,8, -7,6].

#### Pediatriiskā populācija

Asenapīna lietošana nav indicēta bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Sycrest drošums un efektivitāte tika vērtēta 403 pediatrijas pacientiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem, kuri piedalījās vienā trīs nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā dubultmaskētā pētījumā. 302 no šiem pacientiem divreiz dienā saņēma 2,5–10 mg fiksētas Sycrest devas. Pētījuma rezultāti parādīja, ka salīdzinājumā ar placebo visas trīs Sycrest devas ir statistiski nozīmīgi iedarbīgākas, uzlabojot pēc Janga bērnu un pusaudžu māniju vērtēšanas (YMRS) skalas iegūto kopējo rezultātu, kas tika raksturots kā pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz tā 21. dienai, salīdzinot ar placebo. Atvērtā, nekontrolētā pagarinājuma pētījumā ilgtermiņa efektivitāte netika novērota 50. nedēļā. Klīniski nozīmīgas blakusparādības, kas novērotas pediatrijas pētījumos, bija līdzīgas tām kas novērotas pētījumos pieaugušajiem. Tomēr blakusparādības ārstēšanas laikā saistībā ar svāra pieaugumu un plazmas lipīdiem bija izteiktākas nekā pētījumos pieaugušajiem novērotās.

Astoņas nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā dubultmaskētā randomizētā pētījumā par fiksētu 2,5 un 5 mg devu lietošanu divreiz dienā 306 pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) ar šizofrēniju Sycrest efektivitāte netika novērota.

Sycrest pētījumos bērniem tika izmantotas aromatizētas tabletes lietošanai zem mēles. Eiropas Zaļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Sycrest vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās I tipa bipolāru traucējumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Pēc sublingvālas lietošanas asenapīns uzsūcas ātri, maksimālo koncentrāciju plazmā sasniedzot 0,5 – 1,5 stundu laikā. Sublingvāli lietojot 5 mg asenapīna, tā absolūtā biopieejamība ir 35%. Pēc norīšanas asenapīna absolūtā biopieejamība ir zema (< 2 % lietojot tabletes iekšķīgi). Lietojot ūdeni dažas (2 vai 5) minūtes pēc asenapīna lietošanas, asenapīna iedarbība samazinājās (attiecīgi 19 % un 10 %). Tādēļ 10 minūtes pēc tabletes lietošanas jāizvairās no uztura lietošanas un šķidruma dzeršanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Izkliede

Asenapīns izkļiedējas ātri, un tam ir liels izkļiedes tilpums (aptuveni 20–25 l/kg), kas liecina par plašu ekstravaskulāru izkļiedi. Asenapīns ir izteikti (95 %) saistīts ar plazmas olbaltumvielām, arī ar albumīnu un  $\alpha$ 1 skābo glikoproteīnu.

#### Biotransformācija

Asenapīns tiek plaši metabolizēts. Galvenie asenapīna metabolisma ceļi ir tieša glikuronidācija (ko mediē UGT1A4) un citohroma P450 (galvenokārt CYP1A2, līdzdarbojoties 2D6 un 3A4) mediēta oksidācija un demetilācija. *In vivo* pētījumā cilvēkiem ar radioloģiski iezīmētu asenapīnu galvenais ar zālēm saistītais savienojums plazmā bija asenapīna N+-glikuronīds; citi savienojumi bija N-dezmetilasenapīns, N-dezmetilasenapīna N-karbamoilglikuronīds un nemainīts asenapīns mazākā daudzumā. Sycrest aktivitāti nosaka galvenokārt pamatsavienojums.



Asenapīns ir vājš CYP2D6 inhibitors. Asenapīns neinducē CYP1A2 vai CYP3A4 darbību cilvēka hepatocītu kultūrā. Asenapīna lietošana vienlaikus ar zināmiem šo metabolisko ceļu inhibitoriem, induktoriem vai substrātiem pētīta vairākos zāļu mijiedarbības pētījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Eliminācija

Asenapīns ir savienojums ar augstu klīrensu, kas pēc intravenozas ievades ir 52 l/h. Masas līdzsvara pētījumā lielāko daļu radioaktīvi iezīmētās devas konstatēja urīnā (aptuveni 50 %) un izkārnījumos (aptuveni 40 %) un tikai neliels daudzums izdalījās izkārnījumos nemainīta savienojuma veidā (5 – 16 %). Pēc sākotnējās ātrākas izkļiedes fāzes asenapīna terminālais pusperiods ir aptuveni 24 h.

#### Linearitāte/nelinearitāte

Palielinot devu no 5 līdz 10 mg divreiz dienā (divas reizes), gan iedarbības apjoms, gan maksimālā koncentrācija palielinās mazāk nekā lineāri (1,7 reizes). Mazāk nekā lineāra C<sub>max</sub> un AUC palielināšanās līdz ar devu var būt saistīta ar uzsūkšanās spējas ierobežojumiem no mutes dobuma ɣlotādas pēc sublingvālas lietošanas.

Lietojot divreiz dienā, līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 3 dienu laikā. Kopumā asenapīna farmakokinētika līdzsvara stāvoklī ir līdzīga vienreizējas devas farmakokinētikai.

#### Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

##### *Aknu darbības traucējumi*

Asenapīna farmakokinētika pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu aknu darbību bija līdzīga. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) novēroja asenapīna iedarbības palielināšanos 7 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### *Nieru darbības traucējumi*

Asenapīna farmakokinētika pēc vienreizējas 5 mg asenapīna devas lietošanas pacientiem ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem un normālu nieru darbību bija līdzīga. Pieredzes par asenapīna lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (ar kreatinīna klīrensu < 15 ml/min) nav.

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem (65 – 85 gadu vecumā) asenapīna iedarbība ir par aptuveni 30 % lielāka nekā gados jaunākiem pieaugušajiem.

##### *Pediātriskā populācija (bērni un pusaudži)*

FK pētījumā, kura laikā divreiz dienā tika lietotas 5 mg nearomatizētas zem mēles lietojamas tabletes, asenapīna farmakokinētika pusaudžiem (12 – 17 gadu vecumā, ieskaitot) ir līdzīga kā pieaugušajiem. Pusaudžiem 10 mg divreiz dienā deva neizraisīja iedarbības pastiprināšanos, salīdzinot ar divreiz dienā lietotu 5 mg devu.

Otrajā FK pētījumā, kura laikā tika lietotas aromatizētas sublingvālās tabletes, salīdzinot ar asenapīna lietošanu pa 5 mg divreiz dienā un 10 mg lielu devu lietošanu divreiz dienā pediātriskā populācijā (vecumā no 10 līdz 17 gadiem), asenapīna kopējā iedarbība palielinājās aptuveni proporcionāli devai.

##### *Dzimums*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka nav pierādījumu par asenapīna farmakokinētikas atšķirībām, kas būtu saistītas ar dzimumu.

##### *Rase*

Populācijas farmakokinētikas analīzē klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz asenapīna farmakokinētiku nekonstatēja.

### *Smēķēšanas statuss*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka smēķēšana, kas inducē CYP1A2, neietekmē asenapīna klīrensu. Īpaši šim nolūkam plānotā pētījumā vienlaikus smēķēšana, lietojot sublingvāli 5 mg devu, asenapīna farmakokinētiku neietekmēja.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu neliecina par īpašu risku cilvēkam. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām un suņiem konstatēja galvenokārt devu ierobežojošu farmakoloģisku ietekmi, piemēram, sedāciju. Turklāt novēroja prolaktīna medītētu ietekmi uz krūšu dziedzeriem un pārošanās cikla traucējumus. Suņiem lielas iekšķīgi lietotas devas izraisīja toksisku ietekmi uz aknām, kas nebija vērojama pēc hroniskas intravenozas lietošanas. Asenapīnam piemīt zināma afinitāte pret melanīnu saturošiem audiem. Tomēr, pārbaudot *in vitro*, fototoksicitāti tam nekonstatēja. Turklāt, veicot ar asenapīnu ilgstoši ārstētu suņu acu histopatoloģisku izmeklēšanu, nekonstatēja toksiskas ietekmes pazīmes uz acīm, kas liecina par fototoksicitātes bīstamības neesamību. Vairākos testos asenapīns nebija genotoksisks. Subkutānos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm audzēju sastopamības biežuma palielināšanos nenovēroja. Ietekmi neklīniskajos pētījumos novēroja tikai pie iedarbības līmeņa, kas ievērojami pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam, kas liecina, ka šai atradei ir neliela nozīme klīniskas preparāta lietošanas laikā.

Asenapīns neizraisīja auglības traucējumus žurkām un nebija teratogēns žurkām un trušiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumos žurkām un trušiem konstatēja toksisku ietekmi uz embriju. Asenapīns izraisīja vieglu toksisku ietekmi uz mātīti un nelielu augļa skeleta attīstības aizturi. Pēc perorālas lietošanas grūsnām trusenēm organoģenēzes laikā, lietojot lielu devu pa 15 mg.kg<sup>-1</sup> divreiz dienā, asenapīns nelabvēlīgi ietekmēja ķermeņa masu. Lietojot šo devu, samazinājās augļa ķermeņa masa. Ievadot asenapīnu intravenozi grūsnām trusenēm, embriotoksicitātes pazīmes nenovēroja. Žurkām pēc perorālas vai intravenozas zāļu ievades organoģenēzes vai grūsnības laikā toksisku ietekmi uz embriju/augli (palielināts pēcimplantācijas zudumu biežums, samazināta augļa ķermeņa masa un aizkavēta pārkaulošanās) nenovēroja. Novēroja palielinātu jaundzimušo mirstību žurku mātītēm, kuras tika ārstētas grūsnības un zīdīšanas laikā. Veicot krusteniskas audzināšanas pētījumu, secināts, ka asenapīns ierosināja peri- un postnatālus nāves gadījumus drīzāk mazuļu veselības traucējumu dēļ, nevis mātīšu zīdīšanas uzvedības dēļ.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Želatīns  
Mannīts (E421)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojams.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.  
Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Atplēšami alumīnija/alumīnija blisteri kastītēs pa 20, 60 vai 100 tabletēm lietošanai zem mēles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

#### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

#### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

#### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2010. gada 1. septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 5.maijs

#### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ EFEKTĪVU UN DROŠU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE (5 mg)**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sycrest 5 mg tabletes lietošanai zem mēles  
asenapine

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 5mg asenapīna (maleāta veidā).

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

20 tabletes lietošanai zem mēles  
60 tabletes lietošanai zem mēles  
100 tabletes lietošanai zem mēles

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Lietošanai zem mēles.  
Atplēšams blisters. Tableti nedrīkst saspīest, norīt vai sakost.  
Novietojiet tableti zem mēles un pagaidiet, kamēr tā ir pilnībā izšķīdusi.  
Neēdiet un nedzeriet šķidrumu 10 minūtes pēc tabletes ieņemšanas.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.



**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/640//001 20 tabletes lietošanai zem mēles  
EU/1/10/640/002 60 tabletes lietošanai zem mēles  
EU/1/10/640/003 100 tabletes lietošanai zem mēles

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sycrest 5 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS (5 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sycrest 5 mg tabletes lietošanai zem mēles  
asenapine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

N.V. Organon

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE (10 mg)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sycrest 10 mg tabletes lietošanai zem mēles  
asenapine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete lietošanai zem mēles satur 10 mg asenapīna (maleāta veidā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

20 tabletes lietošanai zem mēles  
60 tabletes lietošanai zem mēles  
100 tabletes lietošanai zem mēles

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Lietošanai zem mēles.  
Atplēšams blisters. Tableti nedrīkst saspiest, norīt vai sakost.  
Novietojiet tableti zem mēles un pagaidiet, kamēr tā ir pilnībā izšķīdusi.  
Neēdiet un nedzeriet šķidrumu 10 minūtes pēc tabletes ieņemšanas.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/10/640/004 20 tabletes lietošanai zem mēles  
EU/1/10/640/005 60 tabletes lietošanai zem mēles  
EU/1/10/640/006 100 tabletes lietošanai zem mēles

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Sycrest 10 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS (10 mg)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sycrest 10 mg tabletes lietošanai zem mēles  
asenapine

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

N.V. Organon

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Sycrest 5 mg tabletes lietošanai zem mēles Sycrest 10 mg tabletes lietošanai zem mēles asenapine

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Sycrest un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sycrest lietošanas
3. Kā lietot Sycrest
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sycrest
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Sycrest un kādam nolūkam tās lieto**

Sycrest satur aktīvo vielu asenapīnu. Šīs zāles pieder pie zāļu grupas, ko sauc par antipsihotiskiem līdzekļiem. Sycrest lieto ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistītu vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanai pieaugušajiem. Antipsihotiskie līdzekļi ietekmē ķīmiskās vielas, kas nodrošina saziņu starp nervu šūnām (neiromediatorus). Slimības, kas skar galvas smadzenes, piemēram, I tipa bipolāri traucējumi, var būt izraisījuši noteiktu galvas smadzeņu ķīmisko vielu, piemēram, dopamīna un serotonīna, līdzsvara traucējumus, un tie var izraisīt dažus no Jums iespējamiem simptomiem. Tieši kā šīs zāles darbojas, nav zināms, tomēr uzskata, ka tas atjauno šo ķīmisko vielu līdzsvaru.

Ar I tipa bipolāriem traucējumiem saistītās mānijas epizodes ir stāvoklis, kad rodas tādi simptomi kā pacīlātības sajūta, pārmērīgs enerģijas daudzums, izteikti mazāka nepieciešamība pēc miega nekā parasti, ātra runa ar mainīgām idejām un dažreiz izteikta aizkaitināmība.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Sycrest lietošanas**

#### **Nelietojiet Sycrest šādos gadījumos**

Ja Jums ir alerģija pret asenapīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Sycrest lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Sycrest nav pētīts gados vecākiem pacientiem ar demenci. Tomēr gados vecākiem pacientiem ar demenci, kas ārstēti ar citām līdzīga veida zālēm, var būt palielināts insulta vai nāves risks. Sycrest nav reģistrēts demences ārstēšanai gados vecākiem pacientiem, un šajā pacientu grupā lietošana nav ieteicama.

Sycrest lietošana var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos. Agrīnās ārstēšanas stadijās dažiem cilvēkiem var būt ģībonis, īpaši, pieceloties no guļus vai sēdus stāvokļa. Tas parasti pāriet bez ārstēšanas, bet ja nē, pastāstiet par to savam ārstam. Var būt jāpielāgo Jums nepieciešamā deva.

Asenapīns var izraisīt miegainību, pēkšņu asinsspiediena pazemināšanos pieceļoties, reiboni un jūsu kustību spēju un līdzsvara izmaiņas, kas var izraisīt kritienus un sekojošus lūzumus vai citas traumas. Pirms asenapīna izrakstīšanas jānovērtē pacienti, kuriem ir risks nokrist.

### **Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:**

- patvaļīgas ritmiskas mēles, mutes un sejas kustības. Var būt jāpārtrauc Sycrest lietošana;
- drudzis, izteikts muskuļu stīvums, svīšana vai apziņas traucējumi (traucējums, ko sauc par “ļaudabīgo neiroleptisko sindromu”). Nekavējoties var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Pirms Sycrest lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums kādreiz diagnosticēts stāvoklis, kura simptomi ir paaugstināta ķermeņa temperatūra un muskuļu stīvums (saukta arī par ļaudabīgo neiroleptisko sindromu);
- ja Jums kādreiz ir bijušas patoloģiskas mēles vai sejas kustības (tardīvā diskinēzija); Jums jāzina, ka šie abi stāvokļi var būt saistīti ar šāda veida zālēm;
- ja Jums ir sirds slimība vai tiek veikta sirds slimības ārstēšana, kas Jums rada noslieci uz zemu asinsspiedienu;
- ja Jums ir cukura diabēts vai nosliece uz diabētu;
- Jums ir Parkinsona slimība vai demence;
- ja Jums ir epilepsija (krampji);
- ja Jums ir apgrūtināta rīšana (disfāģija);
- ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi. Tādā gadījumā Jūs nedrīkstat lietot Sycrest;
- ja Jums ir grūti kontrolējama ķermeņa temperatūra;
- ja Jums ir domas par pašnāvību;
- ja Jūsu asinīs ir patoloģiski augsts prolaktīna līmenis (ja Jums ir hiperprolaktinēmija).

Ja Jums ir kāds no šiem stāvokļiem, noteikti pastāstiet to ārstam, jo viņš var vēlēties pielāgot zāļu devu vai Jūs kādu laiku uzraudzīt. Tāpat nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja kāds no šiem traucējumiem rodas vai pastiprinās Sycrest lietošanas laikā.

### **Bērni un pusaudži**

Sycrest lietošana pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav ieteicama.

### **Citas zāles un Sycrest**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var vājināt vai pastiprināt Sycrest iedarbību.

Ja Jūs lietojat citas zāles, Sycrest jālieto kā pēdējais.

Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs lietojat antidepresantus (īpaši fluvoksamīnu, paroksetīnu vai fluoksetīnu), jo Jums var būt jāmaina Sycrest vai antidepresanta deva.

Ja lietojat zāles Parkinsona slimības ārstēšanai (piemēram, levodopa), Jums par to jāpastāsta savam ārstam, jo šo zāļu lietošana var vājināt to iedarbību.

Tā kā Sycrest darbojas galvenokārt galvas smadzenēs, papildu ietekmes dēļ iespējama mijiedarbība ar citām zālēm (vai alkoholu), kas darbojas galvas smadzenēs.

Sycrest var pazemināt asinsspiedienu, tādēļ kopā ar citām zālēm, kas pazemina asinsspiedienu, Sycrest jālieto piesardzīgi.

### **Sycrest kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu**

Neēdiet un nedzeriet šķidrumu 10 minūtes pēc šo zāļu lietošanas.

Šo zāļu lietošanas laikā Jums jāizvairās no alkoholisko dzērienu lietošanas.



### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet Sycrest grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad to darīt norāda Jūsu ārsts. Ja Jūs lietojat šīs zāles un Jums iestājas grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību, pēc iespējas ātrāk pajautājiet ārstam, vai Jūs drīkstat turpināt lietot Sycrest.

Jaundzimušajiem bērniem, kuru mātes lietojušas Sycrest pēdējā grūtniecības trimestrī (grūtniecības pēdējos trīs mēnešos), varētu būt šādi simptomi: trīce, muskuļu stīvums un/vai vājums, miegainība, uzbudinājums, apgrūtināta elpošana un barības uzņemšanas grūtības. Ja Jūsu bērnam parādās kāds no šiem simptomiem, iespējams, Jums nepieciešams sazināties ar Jūsu ārstu.

Nebarojiet bērnu ar krūti Sycrest lietošanas laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Sycrest var izraisīt miegainību vai sedāciju. Tādēļ, pirms vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, pārliecinieties, ka Sycrest nav ietekmējis Jūsu koncentrēšanās spēju vai modrību.

## **3. Kā lietot Sycrest**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

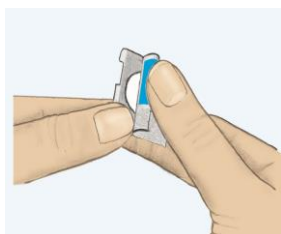
Ieteicamā deva ir 5 mg vai 10 mg tablete lietošanai zem mēles divreiz dienā. Viena deva jālieto no rīta un viena deva – vakarā.

### **Norādījumi par lietošanu**

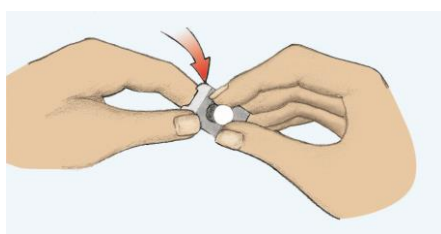
Sycrest jālieto zem mēles.

Ja nespējat ievērot tālāk aprakstīto tablešu lietošanas veidu, Sycrest nav ieteicams. Ja nespējat lietot šīs zāles tālāk aprakstītajā veidā, tās Jums var nebūt efektīvas.

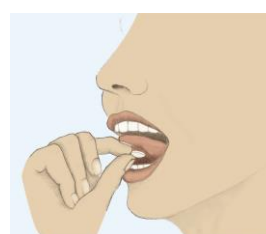
- Tableti lietošanai zem mēles no blistera drīkst izņemt tikai tad, kad esat gatavs to lietot.
- Pieskarities tabletei ar sausām rokām.
- Neizspiediet tableti no blistera. Negrieziet un neplēsiet blisteri.
- Pavelciet atpakaļ krāsaino mēlīti (1. attēls).
- Maigi izņemiet tableti (2. attēls). Nesaspiediet tableti.
- Lai nodrošinātu optimālu uzsūkšanos, novietojiet tableti zem mēles un pagaidiet, kamēr tā ir pilnībā izšķīdusi (3. attēls). Tablete siekalās izšķīdīs dažu sekunžu laikā.
- Tableti nedrīkst norīt vai sakost.
- Neēdiet un nedzeriet šķidrumu 10 minūtes pēc tabletes lietošanas.



1. attēls.



2. attēls.



3. attēls.

### **Ja esat lietojis Sycrest vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis pārāk daudz Sycrest, nekavējoties sazinieties ar ārstu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu. Pārdozēšanas gadījumā Jums ir iespējama miegainības vai noguruma sajūta, patoloģiskas ķermeņa kustības, grūtības nostāvēt vai staigāt, zema asinsspiediena izraisīta reiboņa sajūta, kā arī uzbudinājuma un apjukuma sajūta.

### **Ja esat aizmirsis lietot Sycrest**

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Ja esat izlaidis vienu devu, lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Ja esat izlaidis divas vai vairāk devas, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja pārtraucat lietot Sycrest**

Ja Jūs pārtrauksiet lietot Sycrest, Jūs zaudēsiet šo zāļu radīto iedarbību. Jūs nedrīkstat pārtraukt šo zāļu lietošanu, izņemot gadījumus, kad to liek darīt Jūsu ārsts, jo Jums var atjaunoties simptomi.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Par šīm zālēm saņemti nopietnu blakusparādību ziņojumi. Ja Jums ir kāds no tālāk minētajiem simptomiem, nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību:

- alerģiskas reakcijas (tās parasti ietver tādu reakciju kombināciju kā apgrūtināta elpošana vai norīšana, sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums, izsitumi uz ādas, nieze un paātrināta sirdsdarbība.)
- pēkšņa temperatūras paaugstināšanās, ar svīšanu, paātrinātu sirdsdarbību, izteiktu muskuļu stīvumu, apjukumu un svārstīgu asinsspiedienu, kas var novest līdz komai
- krampji vai lēkme
- ģībonis
- kritieni, kas var rasties vienas vai vairāku šādu blakusparādību rezultātā: miegainība, pēkšņa asinsspiediena pazemināšanās piecēloties, reibonis un kustību spēju un līdzsvara izmaiņas.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- paaugstināta cukura līmeņa asinīs pazīmes, tādas kā pārmērīgas slāpes, bada sajūta vai urinācija, nespēks vai diabēta pasliktināšanās
- neparastas mēles kustības vai citas nekontrolējamas mēles, mutes, vaigu vai žokļa kustības, kas var progresēt uz rokām un kājām

Citas blakusparādības par kurām saņemti ziņojumi:

### **Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10)

- trauksme
- miegainība

### **Bieži sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- ķermeņa masas palielināšanās
- pastiprināta ēstgriba
- lēnas vai ilgstošas muskuļu kontrakcijas
- nemiers
- gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas
- lēnas kustības, trīce
- sedācija
- reibonis
- slikta dūša
- garšas sajūtas izmaiņas
- mēles vai mutes nejutīguma sajūta
- pastiprināta siekalošanās
- muskuļu stīvums
- nespēks
- aknu proteīnu koncentrācijas palielināšanās

### **Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- patoloģiskas muskuļu kustības: simptomu kopums, kas pazīstams kā ekstrapiramidālie simptomi (EPS), kas var ietvert vienu vai vairākus no turpmāk minētajiem simptomiem: patoloģiskas muskuļu, mēles vai žokļu kustības, lēnas vai ilgstošas muskuļu kontrakcijas, muskuļu spazmas, trīce, patoloģiskas acu kustības, gribai nepakļautas muskuļu kontrakcijas, lēnas kustības vai nemiers
- nepatīkamas sajūtas kājās (sauktas arī par nemierīgo kāju sindromu)
- runas traucējumi
- patoloģiski lēna vai ātra sirdsdarbība
- starpkambaru vadīšanas traucējumi patoloģiska elektrokardiogramma (QT intervāla pagarināšanās)
- zems asinsspiediens pēc piecelšanās
- zems asinsspiediens
- mēles vai mutes tirpšanas sajūta
- mēles tūska vai sāpes
- apgrūtināta rīšana
- čūlas, sāpīgums, apsārtums, pietūkums un tūzns mutes dobumā
- dzimumfunkcijas traucējumi
- menstruālā cikla traucējumi

### **Retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- leukocītu skaita izmaiņas
- skatiena fokusēšanas traucējumi
- trombu veidošanās plaušu asinsvados, kas izraisa sāpes krūšu kurvī un apgrūtinātu elpošanu
- muskuļu slimība, kuras izpausmes ir neizskaidrojamas sāpes
- krūšu palielināšanās vīriešiem
- piena vai šķidruma sekrēcija no krūšu dziedzeriem

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Sycrest**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt šīs zāles oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Sycrest satur**

- Aktīvā viela ir asenapīns.
- Katra Sycrest 5 mg tablete lietošanai zem mēles satur 5 mg asenapīna.
- Katra Sycrest 10 mg tablete lietošanai zem mēles satur 10 mg asenapīna.
- Precīzs daudzums ir norādīts uz Jūsu Sycrest tablešu iepakojuma.

- Citas sastāvdaļas ir želatīns un mannīts (E421).

### **Sycrest ārējais izskats un iepakojums**

5 mg tabletes lietošanai zem mēles ir apaļas baltas līdz pelēkbaltas tabletes ar apzīmējumu "5" vienā pusē.

10 mg tabletes lietošanai zem mēles ir apaļas baltas līdz pelēkbaltas tabletes ar apzīmējumu "10" vienā pusē.

Tabletes lietošanai zem mēles ir iepakotas atplēšamos blisteros pa 10 tabletēm katrā. Iepakojumā var būt 20, 60 vai 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi var nebūt tirgū pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.  
Tel: +351 218705500  
geral\_pt@organon.com

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM /GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.