

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 5 mg pilloli għal taħt l-ilsien

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola għal taħt l-ilsien fiha 5 mg ta' asenapine (bhala maleate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola għal taħt l-ilsien

Pilloli għal taħt l-ilsien, tondi, minn bojod sa offwajt, imnaqxa b'“5” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sycrest hu indikat għall-kura ta' episodji manijaċi moderati sa severi assoċjati ma' disturb bipolari I f'persuni adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża inizjali rrakkomandata ta' Sycrest mogħti waħdu hi ta' 5 mg darbtejn kuljum. Doża waħda għandha tittiehed filgħodu u doża oħra għandha tittiehed filgħaxija. Id-doża tista' tiżdied għal 10 mg darbtejn kuljum abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabbiltà tal-individwu. Ara sezzjoni 5.1. Għal terapija kombinata, hi rrakkomandata doża tal-bidu ta' 5 mg darbtejn kuljum. Skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità fil-pazjent individwali, id-doża tista' tiżdied għal 10 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Sycrest għandu jintuża b'attenzjoni f'persuni anzjani. Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-effikaċja f'pazjenti li għandhom 65 sena u iżjed. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta f'sezzjoni 5.2.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza b'asenapine f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li għandhom tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 15 mL/min.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment hafif tal-fwied. Il-possibbiltà ta' livelli għolja ta' asenapine fil-plażma ma tistax tiġi eskluża f'xi pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u l-kawtela hi rakkomandata. F'persuni b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), kienet osservata żieda ta' 7 darbiet fl-espożizzjoni għal asenapine. Għalhekk, Sycrest mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju farmakokinetiku u sar studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal żmien qasir f'popolazzjoni pedjatrika (età minn 10 sa 17-il sena) b'episodji manijaċi jew imhallta assoċjati mad-disturb bipolari I. Is-sigurtà fit-tul f'din il-popolazzjoni kienet esplorata fi studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat, b'tikketta mikxufa, ta' 50 ġimgħa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola m'għandhiex titneħħa mill-folja sakemm tkun lesta biex tittiehed. Idejk iridu jkunu xotti meta tmiss il-pillola. Il-pillola m'għandhiex tiġi mbuttata minn ġol-pakkett tal-pilloli. Il-pakkett tal-pilloli m'għandux jinqata' jew jitqatta'. Il-parti kkulurita għandha titqaxxar lura u l-pillola għandha titneħħa bil-mod. Il-pillola m'għandhiex titfarrak.

Biex tiżgura l-aħjar assorbiment, il-pillola Sycrest għal taħt l-ilsien għandha titpoġġa taħt l-ilsien u tithalla tinħall kompletament. Il-pillola tinħall fil-bżieq fi ftit sekondi. Il-pilloli Sycrest għal taħt l-ilsien m'għandhomx jintmagħdu jew jinbelgħu. L-ikel u x-xorb għandhom jiġu evitati għal 10 minuti wara l-ġhoti.

Meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, Sycrest għandu jittiehed l-aħhar.

Il-kura b'Sycrest mhijiex rakkomandata f'pazjenti li ma jistgħux ikunu konformi ma' dan il-metodu ta' ġhoti, għax il-bijodisponibilità ta' asenapine meta jinbela' hi baxxa (< 2 % b'formulazzjoni ta' pillola orali).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti anzjani bi psikosi marbuta mad-dimenzja

Pazjenti anzjani bi psikosi marbuta mad-dimenzja, ikkurati b'sustanzi antipsikotiċi, huma f'riskju miżjud ta' mewt.

Sycrest mhuwiex approvat għall-kura ta' pazjenti bi psikosi marbuta mad-dimenzja u mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikulari ta' pazjenti.

Sindromu Malinn Newroleptiku

Is-Sindromu Malinn Newroleptiku (NMS), ikkaratterizzat minn ipertermija, ebusija tal-muskoli, instabilità awtonomika, tibdil fil-koxjenza u livelli għolja ta' creatine phosphokinase fis-serum, kien irrappurtat li jseħħ b'mediċini antipsikotiċi, li jinkludu asenapine. Sinjali kliniċi addizzjonali jistgħu jinkludu mijoglobinurija (rabdomyolosi) u insuffiċjenza akuta tal-kliewi.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi indikattivi ta' NMS, Sycrest irid jitwaqqaf.

Aċċessjonijiet

Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjonijiet matul il-kura b'asenapine. Għalhekk, Sycrest għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja medika ta' aċċessjonijiet jew li għandhom kundizzjonijiet assoċjati ma' aċċessjonijiet.

Suwiċidju

Il-possibbiltà ta' attentat ta' suwiċidju hi inerenti f'persuni b'mard psikotiku u b'disturb bipolari, u flimkien mal-kura għandu jkun hemm superviżjoni mill-qrib ta' pazjenti li huma f'riskju għoli.

Pressjoni baxxa ortostatika

Asenapine jista' jikkawtela pressjoni tad-demem baxxa ortostatika u sinkope, speċjalment kmieni fil-kura, u dan probabbilment jirrifletti l-karatteristiċi antagonisti adrenerġiċi α_1 tiegħu. B'mod partikulari, il-pazjenti anzjani huma f'riskju li jkollhom pressjoni tad-demem baxxa meta jquemu bilwieqfa (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' sinkope matul il-kura b'Sycrest. Sycrest għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani u f'pazjenti li hu magħruf li għandhom mard kardjovaskulari (eż., insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardjaku jew iskemija, anormalitajiet fil-konduzzjoni), mard ċerebrovaskulari, jew kundizzjonijiet li jippreddisponu l-pazjent għal pressjoni baxxa (eż., dehidratazzjoni u ipovolemija).

Diskinesija tardiva

Prodotti mediċinali bi proprjetajiet antagonistiċi ta' riċettur ta' dopamine ġew assoċjati mal-induzzjoni ta' diskinesija tardiva kkaratterizzata minn movimenti ritmiċi u involontarji, il-bieċa l-kbira tal-ilsien u/jew tal-wiċċ. Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' diskinesija tardiva matul il-kura b'asenapine. Il-bidu ta' sintomi extrapiramidali hu fattur ta' riskju għal diskinesija tardiva. Jekk jitfaċċaw sinjali u sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjent li jkun qed jieħu Sycrest, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura.

Iperprolaktinemija

Żidiet fil-livelli ta' prolactin kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu Sycrest. Fi provi kliniċi, kien hemm ftit reazzjonijiet avversi rrapportati li kienu marbuta ma' livelli anormali ta' prolactin.

Intervall QT

Ma jidherx li titwil klinikament rilevanti tal-QT hu assoċjat ma' asenapine. Għandha tingħata attenzjoni meta tingħata riċetta għal Sycrest lil pazjenti li hu magħruf li għandhom mard kardjovaskulari jew storja medika tal-familja ta' titwil tal-QT, u meta jintuża fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li hu maħsub li jtaqlu l-intervall tal-QT.

Iperglicemija u dijabete mellitus

Iperglicemija jew aggravament ta' dijabete li kienet teżisti minn qabel, xi kultant kienu rrapportati matul il-kura b'asenapine. Evalwazzjoni tar-relazzjoni bejn l-użu antipsikotiku atipiku u anormalitajiet fil-livell tal-glucose tiġi kkomplikata minhabba l-possibbiltà ta' żieda fir-riskju fl-isfond ta' dijabete mellitus f'pazjenti bi skizofrenija jew disturb bipolari u ż-żieda fl-inċidenza ta' dijabete mellitus fil-popolazzjoni ġenerali. Monitoraġġ kliniku adattat hu rakkomandat f'pazjenti dijabetiċi u f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' dijabete mellitus.

Disfaġja

L-aspirazzjoni u d-diżmotilità esofagali ġew assoċjati ma' kura antipsikotika. Xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' disfaġja f'pazjenti kkurati b'Sycrest.

Regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem

L-interruzzjoni tal-hila tal-ġisem li jnaqqas it-temperatura interna tal-ġisem ġiet attribwita għal prodotti mediċinali antipsikotiċi. Mill-provi kliniċi, ġie stabbilit li diżregolazzjoni klinikament rilevanti tat-temperatura tal-ġisem ma tidherx li hi assoċjata ma' asenapine. Attenzjoni xierqa hi rakkomandata meta tingħata riċetta għal Sycrest għal pazjenti li ser ikollhom kundizzjonijiet li jistgħu jikkontribwixxu għal żieda tat-temperatura interna tal-ġisem, eż. Eżerċizzju fiżiku li jeħtieġ sforz, espożizzjoni għal shana estrema, li jkunu qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali b'attività antikolinergika jew li jkunu qed jiġu sugġetti għal dehidratazzjoni.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

L-espożizzjoni għal asenapine tiżdied b'7 darbiet f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Ċ). Għalhekk, Sycrest mhuwiex irrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Il-marda ta' Parkinson u dimenzja b'Lewy Bodies

It-tobba għandhom jiżnu r-riskji kontra l-benefiċċji meta jagħtu riċetta għal Sycrest lil pazjenti bil-marda ta' Parkinson jew dimenzja b'Lewy Bodies (DLB) għax iż-żewġ gruppi jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' Sindrome Newroleptiku Malinn kif ukoll jkollhom zieda fis-sensittività għal mediċini antipsikotiċi. Manifestazzjoni ta' din iż-żieda fis-sensittività tista' tinkludi konfużjoni, nuqqas ta' hila mentali, instabilità li tiddependi mill-qagħda b'waqgħat frekwenti, flimkien ma' sintomi extrapiramidali.

Waqgħat

Asenapine jista' jikkawża effetti avversi bħal nġhas, pressjoni baxxa ortostatika, sturdament u sintomi extrapiramidali, li jistgħu jwasslu għal waqgħat u, konsegwentement, ksur jew korrimenti oħra. Il-pazjenti f'riskju li jaqgħu għandhom jiġu evalwati qabel jingħatalhom asenapine.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Minhabba l-effetti primarji ta' asenapine fuq is-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.8), għandha tintuża l-kawtela meta jittiehed flimkien ma' mediċini oħrajn li jaġixxu ċentralment. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw l-alkohol meta jkunu qed jieħdu Sycrest.

Il-potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw Sycrest

Asenapine jitneħħa primarjament permezz ta' glukoronidazzjoni diretta minn UGT1A4 u metabolizmu ossidattiv minn isoenzimi ta' ċitokrom P450 (il-biċċa l-kbira CYP1A2). Ġew studjati l-effetti potenzjali ta' inibituri u indutturi ta' diversi passaġġi ta' enzimi minn dawn fuq il-farmakokinetika ta' asenapine, speċifikament fluvoxamine (inibitur ta' CYP1A2), paroxetine (inibitur ta' CYP2D6), imipramine (inibitur ta' CYP1A2/2C19/3A4), cimetidine (inibitur ta' CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepine (induttur ta' CYP3A4/1A2) u valproate (inibitur ta' UGT). Hlief għall-fluvoxamine, l-ebda wiehed mill-prodotti mediċinali li jinteraġixxu ma rriżulta f'bidliet klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' asenapine.

Waqgħat l-għoti kombinat b'doża waħda ta' asenapine 5 mg, fluvoxamine 25 mg darbtejn kuljum irriżulta f'zieda ta' 29 % fl-AUC ta' asenapine. Id-doża terapewtika sħiħa ta' fluvoxamine tista' tiġi mistennija li tipproduċi zieda akbar fil-konċentrazzjonijiet ta' asenapine fil-plażma. Għalhekk, l-għoti ta' asenapine flimkien ma' fluvoxamine għandu jsir b'attenzjoni.

Il-potenzjal għal Sycrest li jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Minhabba l-antagonizmu tiegħu għar riċetturi α 1-adrenerġiċi bil-potenzjal li jikkaġuna pressjoni tad-demem baxxa ortostatika (ara sezzjoni 4.4), Sycrest jista' jkabbar l-effetti ta' ċerti mediċini kontra l-pessjoni għolja.

Asenapine jista' jantagonizza l-effett ta' levodopa u agonisti ta' dopamine. Jekk din il-kombinazzjoni tiġi kkunsidrata li hi meħtieġa, l-inqas doża effettiva ta' kull kura għandha tiġi preskritta.

Studji *in vitro* jindikaw li asenapine jinibixxi CYP2D6 b'mod dgħajfef. Studji kliniċi dwar l-interazzjonijiet tal-mediċina li investigaw l-effetti ta' inibizzjoni ta' CYP2D6 minn asenapine, urew ir-riżultati li ġejjin:

- Wara l-għoti ta' dextromethorphan flimkien ma' asenapine f'persuni b'saħħithom, tkejjel il-proporzjon ta' dextromethorphan/dextromethorphan (DX/DM) bħala markatur ta' attività ta' CYP2D6. B'mod indikattiv ta' inibizzjoni ta' CYP2D6, il-kura b'asenapine 5 mg darbtejn kuljum, irriżultat fi tnaqqis frazzjonali fil-proporzjon ta' DX/DM għal 0.43. Fl-istess studju, il-kura b'paroxetine 20 mg kuljum, naqqset il-proporzjon ta' DX/DM għal 0.032.

- Fi studju separat, l-għoti ta' doża waħda ta' 75 mg ta' imipramine flimkien ma' doża waħda ta' 5 mg ta' asenapine ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit desipramine (substrat ta' CYP2D6).
- L-għoti flimkien ta' doża waħda ta' 20 mg ta' paroxetine (substrat u inibitur ta' CYP2D6) waqt il-kura b'5 mg ta' asenapine darbtejn kuljum fi 15-il raġel b'saħħithom, irriżulta f'żieda ta' kważi d-doppju fl-espożizzjoni għal paroxetine.

In vivo, asenapine jidher li hu primarjament inibitur dgħajjef ta' CYP2D6. Madankollu, asenapine jista' jtejjeb l-effetti inibitorji ta' paroxetine bil-metaboliżmu tiegħu stess. Għalhekk, Sycrest għandu jingħata b'kawtela flimkien ma' prodotti mediċinali li huma kemm substrati kif ukoll inibituri għal CYP2D6.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' Sycrest f'nisa tqal. Asenapine ma kienx teratoġeniku fi studji fuq l-annimali. Instabu effetti tossiċi materni u tal-embriju fi studji li saru fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

Trabi tat-twelid esposti għal mediċini antipsikotiċi (li jinkludu Sycrest) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi li jinkludu sintomi extrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-hlas. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonija, ipotonija, roġħda, hedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-treddigh fi trabi tat-twelid. Konsegwentement, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Sycrest m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara tkun teħtieġ kura b'asenapine u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiżboq ir-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddigh

Asenapine jiġi eliminat fil-halib ta' firien waqt it-treddigh. Mhux magħruf jekk asenapine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Hu rakkomandat li nisa li jkunu qed jirċievu Sycrest m'għandhomx ireddgħu. It-treddigh għandu jieqaf waqt il-kura b'Sycrest.

Fertilità

Ma kien osservat l-ebda indeboliment fil-fertilità fi studji mhux kliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Asenapine jista' jikkawża ngħas u sedazzjoni. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sewqan u l-użu ta' magni, sakemm ikunu ċerti b'mod raġonevoli li t-terapija b'Sycrest ma taffettwahomx b'mod avvers.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-profil tas-sigurtà fil-qosor

Fi provi kliniċi l-iktar reazzjonijiet avversi (ADRs) tal-mediċina li ġew irrapportati b'mod frekwenti assoċjati mal-użu ta' asenapine kienu n-ngħas u l-ansjetà. Ġew irrapportati reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva. ADRs serji ohra qed jiġu diskussi f'aktar dettall fis-sezzjoni 4.4.

Lista tabulata ta' effetti mhux mixtieqa

L-inċidenzi ta' ADRs assoċjati ma' terapija b'asenapine huma elenkati hawn taħt. It-tabella hi bbażata fuq ir-rappurtagg ta' reazzjonijiet avversi rappurtati waqt il-provi kliniċi u l-użu wara t-tqegħid fis-suq.

L-ADRs kollha huma elenkati skont il-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza; komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				Newtropenija	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjonijiet allergiċi		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	Iperglicemija		
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Nghas	Distonja Akatixja Diskinesija Parkinsoniżmu Sedazzjoni Sturdament Indeboliment fis-Sens tat-Togħma	Sinkope Aċċessjonijiet Disturb extrapiramidali Disartrija Sindrome tas-saqajn bla serħan	Sindrome malinn newroleptiku	
Disturbi fl-ghajnejn				Disturbi ta' akkomodazzjoni	
Disturbi fil-qalb			Bradikardija tas-sinus Imblokk tal-bundle branch Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram Takikardija tas-sinus		
Disturbi vaskulari			Pressjoni tad-demem baxxa meta wiehed ikun bilwieqfa, Pressjoni tad-demem baxxa		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali				Embolizmu pulmonari	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali		Ipoestesija orali Dardir Produzzjoni eċċessiva ta' bżieq	Ilsien minfuħ Disfaġja Glossodinija Parestesija orali Leżjonijiet fil-mukuża tal-ħalq (ulċerazzjonijiet, infafet u infjammazzjoni)		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda f'alanine aminotransferase			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura					Waqgħat*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ebusija fil-muskoli		Rabdomijolosi	
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas					Sindrome ta' meta tiegħaf tiegħu l-medicina fi trabi tat-twelid (ara 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni sesswali Amenorrea	Ġinekomastija Galaktorroea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Gheja kbira			

* Ara s-sottosezzjoni "Waqgħat" hawn taħt

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sintomi Extrapiramidali (EPS)

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' sintomi extrapiramidali f'pazjenti kkurati b'asenapine kienet oghla mill-plaċebo (15.4 % vs 11.0 %).

Minn provi li saru fuq l-iskizofrenija li damu zmien qasir (6 ġimgħat), jidher li hemm relazzjoni bejn id-doża u r-rispons għal akatixja f'pazjenti kkurati b'asenapine, u għal parkinsoniżmu kien hemm tendenza li kienet tiżdied ma' doži oghla.

Abbażi ta' studju farmakokinetiku żgħir, il-pazjenti pedjatriċi deħru li huma aktar sensittivi għal distonja b'dożaġġ inizzjali ta' asenapine meta ma kinitx segwita skeda gradwali ta' titrazzjoni 'l fuq (ara sezzjoni 5.2). L-inċidenza ta' distonja fil-provi kliniċi pedjatriċi bl-użu ta' titrazzjoni 'l fuq gradwali kienet simili għal dik osservata fi provi tal-adulti.

Żieda fil-piż

Fil-provi kombinati li damu f'it u dawk li damu għal tul ta' żmien, li saru dwar l-iskizofrenija u manija bipolari fl-adulti, il-medja ta' bidla fil-piż tal-ġisem għal asenapine kienet ta' 0.8 kg. Il-proporzjon ta' persuni b'żieda fil-piż li kienet klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-punt aħħari) fi provi kliniċi dwar skizofrenija li damu żmien qasir, kien ta' 5.3% għal asenapine meta mqabbel ma' 2.3% għal placebo. Il-proporzjon ta' persuni b'żieda fil-piż li kienet klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-punt aħħari) fi provi kliniċi dwar manija bipolari, b'dożaflessibbli, li damu żmien qasir, kien ta' 6.5% għal asenapine meta mqabbel ma' 0.6% għal placebo.

Fi prova ta' 3 ġimgħat, ikkontrollata bi placebo, randomizzata, l-effikaċja ta' doża fissa u l-prova tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 10 u 17-il sena b'disturbi bipolari I, il-bidla medja mil-linja bażi sal-punt ta' tmiem fil-piż għall-placebo u asenapine 2.5 mg, 5 mg, u 10 mg darbtejn kuljum, kienet 0.48, 1.72, 1.62, u 1.44 kg, rispettivament. Il-proporzjon ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-Jum 21) kien ta' 14.1% għal asenapine 2.5 mg darbtejn kuljum, 8.9% għal asenapine 5 mg darbtejn kuljum, u 9.2% għal asenapine 10 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' 1.1% għal placebo. Fil-prova ta' estensjoni fit-tul (50 ġimgħa), total ta' 34.8% tal-individwi esperjenzaw żieda fil-piż klinikament sinifikanti (jiġifieri żieda ta' $\geq 7\%$ fil-piż tal-ġisem fil-punt tat-tmiem). Iż-żieda fil-piż medja globali (SD) fil-punt tat-tmiem tal-istudju kienet 3.5 (5.76) kg.

Pressjoni baxxa ortostatika

L-inċidenza ta' pressjoni tad-demm baxxa ortostatika f'persuni anzjani kienet ta' 4.1% meta mqabbel ma' 0.3% fil-fażi 2/3 kombinata fil-popolazzjoni li fuqha kienet qed issir il-prova.

Waqgħat

Il-waqgħat jistgħu jseħħu bħala riżultat ta' avveniment avvers wieħed jew aktar bħal dawn li ġejjin: Ngħas, Pressjoni baxxa ortostatika, Sturdament, Sintomi extrapiramidali.

Enzimi tal-fwied

Żidiet temporanji u asintomatiċi ta' transaminases, alanine transferase (ALT), u aspartate transferase (AST) fil-fwied kienu osservati b'mod komuni, speċjalment kmieni fil-kura.

Sejbiet oħrajn

Avvenimenti ċerebrovaskulari kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'asenapine, iżda m'hemm l-ebda evidenza ta' kwalunkwe inċidenza eċċessiva fuq dak li hu mistenni f'persuni adulti li għandhom bejn 18 u 65 sena.

Asenapine għandu proprjetajiet anestetici. Ipoestesija orali u parestesija orali jistgħu jseħħu direttament wara l-għoti, u normalment ifiequ fi żmien siegħa.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'asenapine, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi, anġjoedema, ilsien minfuħ u gerżuma minfuħa (edema faringeali).

Popolazzjoni pedjatrika

Asenapine mhuwiex indikat għall-kura ta' pazjenti tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

L-esperjenzi avversi klinikament rilevanti identifikati fil-provi bipolari u ta' skizofrenija pedjatriċi kienu simili għal dawk osservati fil-provi bipolari u ta' skizofrenija tal-adulti.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 5\%$ u mill-anqas darbtejn ir-rata ta' placebo) irrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'disturbi bipolari kienu ngras, sedazzjoni, sturdament, disgewżja, ipoestesija orali, parasteżija orali, dardir, żieda fl-aptit, għeja, u żieda fil-piż (ara *Żieda fil-piż* hawn fuq).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (proporzjon ta' pazjenti $> 5\%$ u mill-anqas darbtejn placebo) irrapportati f'pazjenti pedjatriċi bi skizzofrenja kienu ngras, sedazzjoni, akatisja, sturdament, u ipoestesija orali. Kien hemm inċidenza oghla statistikament sinifikanti ta' pazjenti b' $\geq 7\%$ żieda fil-piż (mil-linja bażi sal-punt ta' tmiem) meta mqabbel mal-placebo (3.1 %) għal Sycrest 2.5 mg darbtejn kuljum (9.5 %) u Sycrest 5 mg darbtejn kuljum (13.1 %).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ġew irrapportati ftit każijiet ta' doża eċċessiva fil-programm ta' asenapine. L-istima tad-doži rrapportati kienet bejn 15 u 400 mg. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, ma kienx ċar jekk asenapine kienx ittiehed minn taħt l-ilsien. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-kura kienu jinkludu aġitazzjoni u konfużjoni, akatixja, distonija orofaċjali, sedazzjoni, u sejbiet asintomatiċi ta' ECG (bradikardija, kumplessi supraventrikulari, dewmien fil-konduzzjoni intraventrikulari).

L-ebda informazzjoni speċifika mhi disponibbli dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sycrest. M'hemmx antidot speċifiku għal Sycrest. Il-possibbiltà ta' involviment ta' prodotti mediċinali multipli għandha tiġi kkunsidrata. Il-monitoraġġ kardjovaskulari hu meħtieġ biex jinstabu aritmiji possibbli, u l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva għandu jikkonċentra fuq terapija ta' support, u jinżammu ossiġinazzjoni u ventilazzjoni adegwati tal-passaġġ tan-nifs, u l-immaniġġjar tas-sintomi. Pressjoni baxxa u kollass ċirkulatorju għandhom jiġu kkurati b'miżuri adattati, bħal fluwidi minn ġol-vini u/jew mediċini simpatomimetiki (epinephrine u dopamine m'għandhomx jintużaw, għax stimolazzjonijiet tar-riċetturi beta jistgħu jaggravaw il-pressjoni baxxa fi sfond ta' imblokk tar-riċetturi alfa kkaġunat minn Sycrest). F'każ ta' sintomi extrapiramidali severi, għandhom jingħataw prodotti mediċinali antikolinergiki. Superviżjoni medika mill-qrib u monitoraġġ mill-qrib għandhom jtkomplew sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoleptiċi, mediċini antipsikotiċi, Kodiċi ATC: N05AH05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' asenapine mhuwiex mifhum kompletament. Madankollu, ibbażat fuq il-farmakoloġija tar-riċettur tiegħu, hu propost li l-effikaċja ta' asenapine tiġi medjata permezz ta' kumbinazzjoni ta' attività ta' antagonist f'riċetturi D2 u 5-HT2A. Azzjonijiet f'riċetturi oħrajn eż., 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, u riċetturi α 2-adrenerġiċi, jistgħu jikkontribwixxu wkoll għall-effetti kliniċi ta' asenapine.

Effetti farmakodinamiċi

Asenapine juri affinità kbira għar-riċetturi 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, u 5-HT7 ta' serotonin, ir-riċetturi D2, D3, D4, u D1 ta' dopamine, ir-riċetturi adrenerġiċi α 1 u α 2, u r-riċetturi

H1 tal-istamina, u affinità moderata għar-riċetturi H2. F'assaġġi *in vitro*, asenapine jaġixxi bħala antagonista fuq dawn ir-riċetturi. Asenapine ma għandu l-ebda affinità sinifikanti għal riċetturi kolinerġiċi muskariniċi.

Effikaċja klinika

Effikaċja klinika f' disturb bipolari I

L-effikaċja ta' asenapine fil-kura ta' episodju manijaku DSM-IV jew imħallat ta' disturb bipolari I bi jew mingħajr karatteristiċi psikotiċi kienet evalwata f'żewġ provi li kienu ddisinjati bl-istess mod, li fihom ingħatat medċina waħda. Il-provi damu 3 ġimgħat, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, kienu double-blind, b'dozaflessibli, ikkontrollati bi placebo u b'mod attiv (olanzapine), li kienu jinvolvu 488 u 489 pazjenti, rispettivament. Il-pazjenti kollha ssodisfaw il-kriterji dijanjostiċi għal disturb bipolari I, episodju manijaku kurrenti (DSM-IV 296.4x), jew imħallat (DSM-IV 296.6x) skont il-Manwal Dijanjositku u Statistiku ta' Disturbi Mentali, ir-4 Edizzjoni, u kellhom punteġġ ta' ≥ 20 fuq il-Young Mania Rating Scale (Y-MRS) fl-iscreening u fil-linja bażi. Pazjenti b'cycling mgħaġel kienu esklużi minn dawn l-istudji. Asenapine wera effikaċja superjuri fuq il-placebo fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi fuq perjodu ta' 3 ġimgħat. Stimu ta' punt [95 % CI] għall-bidla mil-linja bażi sal-punt aħhari f'YMRS bl-użu ta' analiżi LOCF fiż-żewġ studji kienu kif ġej:

-11.5 [-13.0, -10.0] għal asenapine vs -7.8 [-10.0, -5.6] għal placebo u

-10.8 [-12.3, -9.3] għal asenapine vs -5.5 [-7.5, -3.5] għal placebo.

Kienet osservata differenza statistikament sinifikanti bejn asenapine u placebo sa minn jum 2.

Il-pazjenti miż-żewġ provi importanti ħafna li damu 3 ġimgħat kienu studjati għal 9 ġimgħat addizzjonali fi prova ta' estensjoni. Il-manteniment tal-effett matul l-episodju wara 12-il ġimgħa li fihom il-kura ngħatat lil partecipanti li ntgħażlu b'mod każwali, intwera f'din il-prova.

Fi prova waħda, ikkontrollata bi placebo, ta' 3 ġimgħat, bi grupp parallel, b'doża fissa, double-blind, f'individwi b'disturb bipolari I li esperjenzaw episodju manijaku jew imħallat akut li involva 367 pazjent li 126 minnhom ingħataw placebo, 122 ingħataw asenapine 5 mg darbtejn kuljum (BID), u 119 ingħataw asenapine 10 mg BID, l-ipoteżi tal-effikaċja primarja ntaħqet. Iż-żewġ dożi ta' asenapine (5 mg BID u 10 mg BID) kienu superjuri għall-placebo u urew titjib statistikament sinifikanti fil-bidla il-linja bażi fil-punteġġ totali ta' Y-MRS fil-Jum 21 meta mqabbel ma' placebo. Abbażi ta' analiżi LOCF li tinkludi l-pazjenti kollha kkurati, id-differenza fil-bidla medja fl-inqas kaxex (LS) mil-linja bażi sal-Jum 21 fil-punteġġ totali ta' Y-MRS bejn asenapine 5mg BID u placebo kienet ta' -3.1 punti (95 % CI [-5.7, -0.5]; valur p = 0.0183). Id-differenza fil-bidla medja fl-LS mil-linja bażi sal-Jum 21 fil-punteġġ totali ta' Y-MRS bejn asenapine 10 mg BID u placebo kienet -3.0 punti (95 % CI [-5.6, -0.4]; valur p = 0.0244). Differenza statistikament sinifikanti bejn asenapine u placebo giet osservata sa mill-jum 2. F'din il-prova ikkontrollata b'doża fissa, għal żmien qasir, ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju miżjud b'doża darbtejn kuljum ta' 10 mg meta mqabbel ma' 5 mg darbtejn kuljum.

Fi prova li damet 12-il ġimgħa, ikkontrollata bi placebo, li kienet tinvolvi 326 pazjent b'episodju manijaku jew episodju mħallat ta' disturb bipolari I, bi jew mingħajr karatteristiċi psikotiċi, li ma rrispondewx parzjalment għal lithium jew valproate mogħtija waħidhom għal ġimgħtejn f'livelli terapewtiċi fis-serum, iż-żieda ta' asenapine bħala terapija addizzjonali, irriżultat f'effikaċja superjuri meta mqabbel ma' lithium jew valproate mogħtija waħidhom, wara ġimgħa 3 (stimu ta' punt [95 % CI] għal bidla mil-linja bażi sal-punt aħhari f'YMRS bl-użu ta' analiżi LOCF kienu -10.3 [-11.9, -8.8] għal asenapine u -7.9 [-9.4, -6.4] għal placebo) u f'ġimgħa 12 (-12.7 [-14.5, -10.9] għal asenapine u -9.3 [-11.8, -7.6] għal placebo) fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Asenapine mhuwiex indikat għall-kura ta' pazjenti tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sycrest giet evalwata f'403 pazjenti pedjatriċi b'disturb bipolari I li pparteċipaw fi prova double-blind, ikkontrollata bi placebo, ta' tliet ġimgħat waħdanija, li minnhom, 302 pazjenti rċeview

Sycrest f' dozi fissi li jvarjaw minn 2.5 mg u 10 mg darbtejn kuljum. Riżultati tal-istudju urew superjorità statistikament sinifikanti għat-tliet dozi kollha ta' Sycrest fit-titjib tal-puntegġ totali tal-Young Mania Rating Scale (YMRS) kif imkejje mit-tibdil mil-linja bażi sa Jum 21, meta mqabbel ma' placebo. L-effikaċja fit-tul ma setgħetx tiġi stabbilita fi prova ta' estensjoni, b'tikketta mikxufa, mhux ikkontrollata, ta' 50 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti identifikati fil-provi pedjatriċi kienu generalment simili għal dawk osservati fil-provi tal-adulti. Madankollu, l-effetti avversi tal-kura fuq iż-żieda fil-piż u fuq il-profil tal-lipidi fil-plażma deħru li huma akbar mill-effetti osservati fil-provi tal-adulti.

L-effikaċja ta' Sycrest ma ntweritx fi prova b' doża fissa ta' 8 ġimgħat, ikkontrollata bi placebo, double-blind, randomizzata fi 306 pazjenti adoloxxenti ta' bejn 12 u 17-il sena bi skizofrenija f' dozi ta' 2.5 u 5 mg darbtejn kuljum.

Saru studji pedjatriċi b' Sycrest bl-użu ta' pilloli li jitpoġġew taħt l-ilsien b' toġhma. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b' Sycrest f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b' disturb bipolari I (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ġhoti minn taħt l-ilsien, asenapine jiġi assorbit malajr, bil-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlahqu fi żmien minn nofs siegħa sa 1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' asenapine mogħti taħt l-ilsien f' dozi ta' 5 mg hi ta' 35 %. Il-bijodisponibilità assoluta ta' asenapine meta jinbela' hi baxxa (< 2 % b' formulazzjoni ta' pillola orali). It-teħid tal-ilma diversi minuti (2 jew 5) wara l-ġhoti ta' asenapine, irriżulta fi tnaqqis ta' (19 % u 10 %, rispettivament) fl-espożizzjoni ta' asenapine. Għalhekk, l-ikel u x-xorb għandu jiġi evitat għal 10 minuti wara l-ġhoti (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Asenapine jiġi ddistribwit malajr u għandu volum kbir ta' distribuzzjoni (madwar 20-25 L/kg), li jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva. Asenapine jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma (95 %), li jinkludu l-albumina u glikoproteina α 1-acid.

Bijotrasformazzjoni

Asenapine jiġi mmetabolizzat b' mod estensiv. Glukoronidazzjoni diretta (medjata minn UGT1A4) u ossidazzjoni u demethylation medjati minn ċitokrom P450 (primarjament CYP1A2, b' kontribuzzjonijiet ta' 2D6 u 3A4), huma l-passaġġi metabolici primarji għal asenapine. Fi studju *in vivo* fil-bnedmin b' asenapine radjuittikkettat, l-entità predominanti relatata mal-mediċina fil-plażma kienet asenapine N⁺-glucuronide; oħrajn kienu jinkludu N-desmethyласenapine, N-desmethyласenapine N-carbamoyl glucuronide, u asenapine mhux mibdul f' ammonti iżgħar. L-attività ta' Sycrest hi primarjament minħabba l-kompost prinċipali.

Asenapine hu inibitur dgħajjef ta' CYP2D6. Asenapine ma jikkawżax induzzjoni ta' attivitajiet ta' CYP1A2 jew CYP3A4 f' epatoċiti kulturati tal-bniedem. L-ġhoti ta' asenapine flimkien ma' inibituri, indutturi jew substrati magħrufa ta' dawn il-passaġġi metabolici, ġie studjat f' numru ta' studji dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Asenapine hu kompost bi tneħħija qawwija, bi tneħħija ta' 52 L/siegħa wara l-ġhoti ġol-vini. Fi studju dwar piż-bilanċ, il-maġġoranza tad-doża radjuattiva kienet irkuprata fl-awrina (madwar 50 %) u fl-ippurgar (madwar 40 %), b' ammont żgħir biss li tneħħa fl-ippurgar (5-16 %) bħala kompost mhux mibdul. Wara fażi inizjali iktar mgħaġġla ta' distribuzzjoni, il-half-life terminali ta' asenapine tkun ta' madwar 24 siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Li żżid id-doża minn 5 għal 10 mg darbtejn kuljum (żieda tad-doppju tad-doża), tirriżulta f'żidiet li huma inqas minn lineari (1.7 darbiet) kemm fil-grad kif ukoll fl-espożizzjoni u l-konċentrazzjoni massima. Iż-żieda inqas minn proporzjonali tas-Cmax u l-AUC mad-doża tista' tiġi attribwita għal limitazzjonijiet fil-kapaċità tal-assorbiment mill-mukuża orali wara l-ghoti minn taht l-ilsien.

Matul id-dożaġġ ta' darbtejn kuljum, l-istat fiss jintlaħaq fi żmien 3 ijiem. Globalment, il-farmakokinetika ta' asenapine fl-istat fiss hi simili għal farmakokinetika ta' doži waħidhom.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' asenapine kienet simili fost persuni b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B), u persuni b'funzjoni normali tal-fwied. F'persuni b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), kienet osservata żieda ta' 7 darbiet fl-espożizzjoni għal asenapine (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' asenapine wara doża waħda ta' 5 mg ta' asenapine kienet simili fost persuni bi gradi ta' indeboliment tal-kliewi li jvarjaw u persuni b'funzjoni tal-kliewi normali.

M'hemm l-ebda esperjenza b'asenapine f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 15 mL/min.

Anzjani

F'pazjenti anzjani (li jkollhom bejn 65 u 85 sena), l-espożizzjoni għal asenapine hi ta' madwar 30 % oghla milli f'persuni adulti żgħażaġh.

Popolazzjoni pedjatrika (tfal u adolexxenti)

Fi studju PK li juża pilloli għal taht l-ilsien mingħajr toġhma, fil-livell ta' doża ta' 5 mg darbtejn kuljum, il-farmakokinetika ta' asenapine f'pazjenti adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, inklużi) hi simili għal dik osservata f'persuni adulti. Fl-adolexxenti, id-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum ma rriżultatx f'żieda fl-espożizzjoni meta mqabbla ma' doża ta' 5 mg darbtejn kuljum.

F'tieni studju PK bl-użu ta' pilloli għal taht l-ilsien b'toġhma, id-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum f'popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' 10 sa 17-il sena, inklussivi) irriżultat f'żieda bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża f'esponiment ta' asenapine meta mqabbel ma' 5 mg darbtejn kuljum.

Sess

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li m'hemm l-ebda evidenza ta' differenzi marbuta mas-sess fil-farmakokinetika ta' asenapine.

Razza

F'analisi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabu l-ebda effetti kliniċi rilevanti li r-razza kellha fuq il-farmakokinetika ta' asenapine.

Status ta' tipjip

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li t-tipjip, li jinduċi (CYP1A2), m'għandu l-ebda effett fuq it-tneħħija ta' asenapine. Fi studju ddedikat, it-tipjip fl-istess hin waqt l-ghoti ta' doża waħdanija ta' 5 mg minn taht l-ilsien, ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' asenapine.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li saru fuq il-firien u l-klieb, primarjament urew effetti farmakoloġiċi li jillimitaw id-doża, bħal sedazzjoni. Flimkien ma' dan, effetti medjati minn prolactin fuq il-glandoli mammarji u disturbu taċ-ċiklu oestrus kienu osservati. Fil-klieb doži orali qawwija rriżultaw f'epatotossicità li ma kinitx osservata wara għoti kroniku ġol-vini. Asenapine għandu xi affinità għal tessuti li fih il-melanin. Madankollu, meta ġie ttestjat *in vitro*, instab li ma kellu l-ebda fototossicità. Flimkien ma' dan, eżami istopatoloġiku tal-għajnejn ta' klieb li kienu kkurati b'mod kroniku b'asenapine, ma żvela l-ebda sinjali ta' tossicità okulari, li turi l-assenza ta' periklu fototossiku. Asenapine ma kienx ġenotossiku f'sensjela ta' testijiet dwar il-ġenotossicità. Fi studji dwar il-karcinogeneċità taħt il-ġilda fil-firien u l-ġrieden, ma kienu osservati l-ebda żidiet f'incidenci ta' tumuri. L-effetti fi studji mhux kliniċi kienu osservati biss f'espożizzjonijiet li kienu kkunsidrati li kienu oġġa b'mod suffiċjenti mill-espożizzjoni massima umana, li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

Asenapine ma indebolixxiex il-fertilità fil-firien u ma kienx teratoġeniku fil-firien u l-fniek. L'embrijotossicità nstabt fi studji dwar tossikoloġija fir-riproduzzjoni bl-użu ta' firien u fniek. Asenapine ikkawża tossicità materna ħafifa u dewmien żgħir tal-iżvilupp skelettriku tal-fetu. Wara l-għoti mill-halq lil fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi, asenapine affettwa b'mod avvers il-piż tal-ġisem f'doża qawwija ta' 15 mg.kg⁻¹ darbtejn kuljum. F'din id-doża, il-piż tal-ġisem tal-fetu naqas. Meta asenapine ngħata minn ġol-vina lil fniek tqal, ma kienu osservati l-ebda sinjali ta' embrijotossicità. Fil-firien, tossicità embrijufetali (żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, tnaqqis tal-piżijiet tal-fetu, u ossifikazzjoni li tittardja) kienet osservata wara għoti orali jew ġol-vini matul l-organogenezi jew matul il-perjodu kollu tat-tqala. Kienet osservata żieda fil-mortalità fost frieħ tat-twelid ta' firien nisa kkurati matul it-tqala u t-treddiġh. Minn studju tat-tip cross-fostering, ġie stabbilit li telf qabel u wara t-twelid ikkawżat minn asenapine, hu kkawżat minn indeboliment tal-frieħ aktar minn tibdil fl-imġiba ta' fniek nisa waqt it-treddiġh.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdiċi.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju li jistgħu jitqaxxru, f'kaxxi tal-kartun ta' 20, 60 jew 100 pillola għal taħt l-ilsien f'kull kaxxa tal-kartun.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Settembru, 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 5 ta' Mejju 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 10 mg pilloli għal taħt l-ilsien

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola għal taħt l-ilsien fiha 10 mg ta' asenapine (bħala maleate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola għal taħt l-ilsien

Pilloli għal taħt l-ilsien, tondi, minn bojod sa offwajt, imnaqqa b'“10” fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Sycrest hu indikat għall-kura ta' episodji manijaċi moderati sa severi assoċjati ma' disturb bipolari I f'persuni adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Pożoloġija

Id-doża inizjali rrakkomandata ta' Sycrest mogħti waħdu hi ta' 5 mg darbtejn kuljum. Doża waħda għandha tittiehed filgħodu u doża oħra għandha tittiehed filgħaxija. Id-doża tista' tiżdied għal 10 mg darbtejn kuljum abbażi tar-rispons kliniku u t-tollerabbiltà tal-individwu. Għal terapija kombinata, hi rrakkomandata doża tal-bidu ta' 5 mg darbtejn kuljum. Skont ir-rispons kliniku u t-tollerabilità fil-pazjent individwali, id-doża tista' tiżdied għal 10 mg darbtejn kuljum.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Sycrest għandu jintuża b'attenzjoni f'persuni anzjani. Hemm dejta limitata disponibbli dwar l-effikaċja f'pazjenti li għandhom 65 sena u iżjed. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta f'sezzjoni 5.2.

Indeboliment tal-kliewi

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza b'asenapine f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li għandhom tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 15 ml/min.

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti li għandhom indeboliment hafif tal-fwied. Il-possibbiltà ta' livelli għolja ta' asenapine fil-plażma ma tistax tiġi eskluża f'xi pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) u l-kawtela hi rakkomandata. F'persuni b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), kienet osservata żieda ta' 7 darbiet fl-espożizzjoni għal asenapine. Għalhekk, Sycrest mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju farmakokinetiku u sar studju dwar l-effikaċja u s-sigurtà għal żmien qasir f'popolazzjoni pedjatrika (età minn 10 sa 17-il sena) b'episodji manijaċi jew imhallta assoċjati mad-disturb bipolarari I. Is-sigurtà fit-tul f'din il-popolazzjoni kienet esplorata fi studju ta' estensjoni mhux ikkontrollat, b'tikketta mikxufa, ta' 50 ġimgħa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pillola m'għandhiex titneħħa mill-folja sakemm tkun lesta biex tittiehed. Idejk iridu jkunu xotti meta tmiss il-pillola. Il-pillola m'għandhiex tiġi mbuttata minn ġol-pakkett tal-pilloli. Il-pakkett tal-pilloli m'għandux jinqata' jew jitqatta'. Il-parti kkulurita għandha titqaxxar lura u l-pillola għandha titneħħa bil-mod. Il-pillola m'għandhiex titfarrak.

Biex tiżgura l-aħjar assorbiment, il-pillola Sycrest għal taħt l-ilsien għandha titpoġġa taħt l-ilsien u tithalla tinħall kompletament. Il-pillola tinħall fil-bżieq fi ftit sekondi. Il-pilloli Sycrest għal taħt l-ilsien m'għandhomx jintmagħdu jew jinbelgħu. L-ikel u x-xorb għandhom jiġu evitati għal 10 minuti wara l-ġhoti. Meta jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra, Sycrest għandu jittiehed l-aħhar.

Il-kura b'Sycrest mhijiex rakkomandata f'pazjenti li ma jistgħux ikunu konformi ma' dan il-metodu ta' ġhoti, għax il-bijodisponibilità ta' asenapine meta jinbela' hi baxxa (< 2 % b'formulazzjoni ta' pillola orali).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Pazjenti anzjani bi psikosi marbuta mad-dimenzja

Pazjenti anzjani bi psikosi marbuta mad-dimenzja, ikkurati b'sustanzi antipsikotiċi, huma f'riskju miżjud ta' mewt.

Sycrest mhuwiex approvat għall-kura ta' pazjenti bi psikosi marbuta mad-dimenzja u mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikulari ta' pazjenti.

Sindromu Malinn Newroleptiku

Is-Sindromu Malinn Newroleptiku (NMS), ikkaratterizzat minn ipertermija, ebusija tal-muskoli, instabilità awtonomika, tibdil fil-koxjenza u livelli għolja ta' creatine phosphokinase fis-serum, kien irrappurtat li jseħh b'mediċini antipsikotiċi, li jinkludu asenapine. Sinjali kliniċi addizzjonali jistgħu jinkludu mijoglobinurija (rabdomyolosi) u insuffiċjenza akuta tal-kliewi.

Jekk pazjent jiżviluppa sinjali u sintomi indikattivi ta' NMS, Sycrest irid jitwaqqaf.

Aċċessjonijiet

Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' aċċessjonijiet matul il-kura b'asenapine. Għalhekk, Sycrest għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja medika ta' disturb ta' aċċessjonijiet jew li għandhom kundizzjonijiet assoċjati ma' aċċessjonijiet.

Suwiċidju

Il-possibbiltà ta' attentat ta' suwiċidju hi inerenti f'persuni b'mard psikotiku u b'disturb bipolari, u flimkien mal-kura għandu jkun hemm superviżjoni mill-qrib ta' pazjenti li huma f'riskju għoli.

Pressjoni baxxa ortostatika

Asenapine jista' jikkaġuna pressjoni tad-demem baxxa ortostatika u sinkope, speċjalment kmieni fil-kura, u dan probabbilment jirrifletti l-karatteristiċi antagonisti adrenerġiċi $\alpha 1$ tiegħu. B'mod partikulari, il-pazjenti anzjani huma f'riskju li jkollhom pressjoni tad-demem baxxa meta jquemu bilwieqfa (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' sinkope matul il-kura b'Sycrest. Sycrest għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani u f'pazjenti li hu magħruf li għandhom mard kardjovaskulari (eż., insuffiċjenza tal-qalb, infart mijokardijaku jew iskemija, anormalitajiet fil-konduzzjoni), mard ċerebrovaskulari, jew kundizzjonijiet li jippreddisponu l-pazjent għal pressjoni baxxa (eż., dehidratazzjoni u ipovolemija).

Diskinesija tardiva

Prodotti mediċinali bi proprjetajiet antagonistiċi ta' riċettur ta' dopamine ġew assoċjati mal-induzzjoni ta' diskinesija tardiva kkaratterizzata minn movimenti ritmiċi u involontarji, il-bieċa l-kbira tal-ilsien u/jew tal-wiċċ. Fi provi kliniċi, xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' diskinesija tardiva matul il-kura b'asenapine. Il-bidu ta' sintomi extrapiramidali hu fattur ta' riskju għal diskinesija tardiva. Jekk jitfaċċaw sinjali u sintomi ta' diskinesija tardiva f'pazjent li jkun qed jieħu Sycrest, għandu jiġi kkunsidrat it-twaqqif tal-kura.

Iperprolaktinemija

Żidiet fil-livelli ta' prolactin kienu osservati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu Sycrest. Fi provi kliniċi, kien hemm ftit reazzjonijiet avversi rrapportati li kienu marbuta ma' livelli anormali ta' prolactin.

Intervall QT

Ma jidherx li titwil klinikament rilevanti tal-QT hu assoċjat ma' asenapine. Għandha tingħata attenzjoni meta tingħata riċetta għal Sycrest lil pazjenti li hu magħruf li għandhom mard kardjovaskulari jew storja medika tal-familja ta' titwil tal-QT, u meta jintuża fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li hu maħsub li jtawlu l-intervall tal-QT.

Iperglicemija u dijabete mellitus

Iperglicemija jew aggravament ta' dijabete li kienet teżisti minn qabel, xi kultant kienu rrapportati matul il-kura b'asenapine. Evalwazzjoni tar-relazzjoni bejn l-użu antipsikotiku atipiku u anormalitajiet fil-livell tal-glucose tiġi kkomplikata minhabba l-possibbiltà ta' żieda fir-riskju fl-isfond ta' dijabete mellitus f'pazjenti bi skizofrenija jew disturb bipolari u ż-żieda fl-inċidenza ta' dijabete mellitus fil-popolazzjoni ġenerali. Monitoraġġ kliniku adattat hu rakkomandat f'pazjenti dijabetiċi u f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' dijabete mellitus.

Disfaġja

L-aspirazzjoni u d-diżmotilità esofagali ġew assoċjati ma' kura antipsikotika. Xi kultant kienu rrapportati każijiet ta' disfaġja f'pazjenti kkurati b'Sycrest.

Regolazzjoni tat-temperatura tal-ġisem

L-interruzzjoni tal-hila tal-ġisem li jnaqqas it-temperatura interna tal-ġisem ġiet attribwita għal prodotti mediċinali antipsikotiċi. Mill-provi kliniċi, ġie stabbilit li diżregolazzjoni klinikament rilevanti tat-temperatura tal-ġisem ma tidherx li hi assoċjata ma' asenapine. Attenzjoni xierqa hi rakkomandata meta tingħata riċetta għal Sycrest għal pazjenti li ser ikollhom kundizzjonijiet li jistgħu jikkontribwixxu għal żieda tat-temperatura interna tal-ġisem, eż. Eżerċizzju fiżiku li jehtieg sforz, espożizzjoni għal šhana estrema, li jkunu qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali b'attività antikolinergika jew li jkunu qed jiġu sugġetti għal dehidratazzjoni.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied

L-espożizzjoni għal asenapine tiżdied b'7 darbiet f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Ċ). Għalhekk, Sycrest mhuwiex irrakkomandat f'dawn il-pazjenti.

Il-marda ta' Parkinson u dimenzja b'Lewy Bodies

It-tobba għandhom jiżnu r-riskji kontra l-benefiċċji meta jaqgħu riċetta għal Sycrest lil pazjenti bil-marda ta' Parkinson jew dimenzja b'Lewy Bodies (DLB) għax iż-żewġ gruppi jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' Sindrome Newroleptiku Malinn kif ukoll ikollhom zieda fis-sensittività għal mediċini antipsikotiċi. Manifestazzjoni ta' din iż-żieda fis-sensittività tista' tinkludi konfużjoni, nuqqas ta' hila mentali, instabilità li tiddependi mill-qagħda b'waqgħat frekwenti, flimkien ma' sintomi extrapiramidali.

Waqgħat

Asenapine jista' jikkawża effetti avversi bħal nġhas, pressjoni baxxa ortostatika, sturdament u sintomi extrapiramidali, li jistgħu jwasslu għal waqgħat, u konsegwentement, ksor jew korrimenti oħra. Il-pazjenti f'riskju li jaqgħu għandhom jiġu evalwati qabel jingħatalhom asenapine.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Minhabba l-effetti primarji ta' asenapine fuq is-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.8), għandha tintuża l-kawtela meta jittiehed flimkien ma' mediċini oħrajn li jaġixxu ċentralment. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jevitaw l-alkohol meta jkunu qed jieħdu Sycrest.

Il-potenzjal għal prodotti mediċinali oħrajn li jaffettwaw Sycrest

Asenapine jitneħħa primarjament permezz ta' glukoronidazzjoni diretta minn UGT1A4 u metabolizmu ossidattiv minn isoenzimi ta' ċitokrom P450 (il-biċċa l-kbira CYP1A2). Ġew studjati l-effetti potenzjali ta' inibituri u indutturi ta' diversi passaġġi ta' enzimi minn dawn fuq il-farmakokinetika ta' asenapine, speċifikament fluvoxamine (inibitur ta' CYP1A2), paroxetine (inibitur ta' CYP2D6), imipramine (inibitur ta' CYP1A2/2C19/3A4), cimetidine (inibitur ta' CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepine (induttur ta' CYP3A4/1A2) u valproate (inibitur ta' UGT). Hlief għall-fluvoxamine, l-ebda wiehed mill-prodotti mediċinali li jinteraġixxu ma rriżulta f'bidliet klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' asenapine.

Waqgħat l-għoti kombinat b'doża waħda ta' asenapine 5 mg, fluvoxamine 25 mg darbtejn kuljum irriżulta f'zieda ta' 29 % fl-AUC ta' asenapine. Id-doża terapewtika sħiħa ta' fluvoxamine tista' tiġi mistennija li tipproduċi zieda akbar fil-konċentrazzjonijiet ta' asenapine fil-plażma. Għalhekk, l-għoti ta' asenapine flimkien ma' fluvoxamine għandu jsir b'attenzjoni.

Il-potenzjal għal Sycrest li jaffettwa prodotti mediċinali oħra

Minhabba l-antagonizmu tiegħu għal riċetturi α 1-adrenerġiċi bil-potenzjal li jikkaġuna pressjoni tad-demem baxxa ortostatika (ara sezzjoni 4.4), Sycrest jista' jkabbar l-effetti ta' ċerti mediċini kontra l-pressjoni għolja.

Asenapine jista' jantagonizza l-effett ta' levodopa u agonisti ta' dopamine. Jekk din il-kombinazzjoni tiġi kkunsidrata li hi meħtieġa, l-inqas doża effettiva ta' kull kura għandha tiġi preskritta.

Studji *in vitro* jindikaw li asenapine jinibixxi CYP2D6 b'mod dgħajfef. Studji kliniċi dwar l-interazzjonijiet tal-mediċina li investigaw l-effetti ta' inibizzjoni ta' CYP2D6 minn asenapine, urew ir-riżultati li ġejjin:

- Wara l-għoti ta' dextromethorphan flimkien ma' asenapine f'persuni b'saħħithom, tkejjel il-proporzjon ta' dextrophan/dextromethorphan (DX/DM) bħala markatur ta' attività ta' CYP2D6. B'mod indikattiv ta' inibizzjoni ta' CYP2D6, il-kura b'asenapine 5 mg darbtejn kuljum, irriżultat fi tnaqqis frazzjonali fil-proporzjon ta' DX/DM għal 0.43. Fl-istess studju, il-kura b'paroxetine 20 mg kuljum, naqqset il-proporzjon ta' DX/DM għal 0.032.

- Fi studju separat, l-ghoti ta' doża waħda ta' 75 mg ta' imipramine flimkien ma' doża waħda ta' 5 mg ta' asenapine ma affettwax il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metabolit desipramine (substrat ta' CYP2D6).
- L-ghoti flimkien ta' doża waħda ta' 20 mg ta' paroxetine (substrat u inibitur ta' CYP2D6) waqt il-kura b'5 mg ta' asenapine darbtejn kuljum fi 15-il raġel b'saħħithom, irriżulta f'żieda ta' kważi d-doppju fl-espożizzjoni għal paroxetine.

In vivo, asenapine jidher li hu primarjament inibitur dgħajjed ta' CYP2D6. Madankollu, asenapine jista' jtejjeb l-effetti inibitorji ta' paroxetine bil-metaboliżmu tiegħu stess.

Għalhekk, Sycrest għandu jingħata b'kawtela flimkien ma' prodotti mediċinali li huma kemm substrati kif ukoll inibituri għal CYP2D6.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta adegwata dwar l-użu ta' Sycrest f'nisa tqal. Asenapine ma kienx teratoġeniku fi studji fuq l-annimali. Instabu effetti tossiċi materni u tal-embriju fi studji li saru fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3).

Trabi tat-twelid esposti għal mediċini antipsikotiċi (li jinkludu Sycrest) matul it-tielet trimestru tat-tqala huma f'riskju ta' reazzjonijiet avversi li jinkludu sintomi extrapiramidali u/jew ta' rtirar li jistgħu jvarjaw fis-serjetà u f'kemm idumu wara l-ħlas. Kien hemm rapporti ta' aġitazzjoni, ipertonija, ipotoniya, roġħda, ħedla, skumdità respiratorja, jew disturb fit-treddigh fi trabi tat-twelid. Konsegwentement, trabi tat-twelid għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni.

Sycrest m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-mara teħtieġ kura b'asenapine u biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiżboq ir-riskju potenzjali lill-fetu.

Treddigh

Asenapine jiġi eliminat fil-ħalib ta' firien waqt it-treddigh. Mhux magħruf jekk asenapine jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh għandu jjeqaf waqt il-kura b'Sycrest.

Fertilità

Ma kien osservat l-ebda indeboliment fil-fertilità fi studji mhux kliniċi (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Asenapine jista' jikkawża nġhas u sedazzjoni. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar is-sewqan u t-thaddim ta' magni, li jinkludi vetturi, sakemm ikunu ċerti b'mod raġonevoli li t-terapija b'Sycrest ma jaffettwahomx b'mod avversi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-profil tas-sigurtà fil-qosor

Fi provi kliniċi l-iktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina (ADRs) li ġew irrapportati b'mod frekwenti assoċjati mal-użu ta' asenapine kienu n-nġhas u l-ansjetà. Ġew irrapportati reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva. ADRs serji oħra qed jiġu diskussi f'aktar dettall fis-sezzjoni 4.4.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet mhux mixtieqa

L-inċidenzi ta' ADRs assoċjati ma' terapija b'asenapine huma elenkati hawn taht. It-tabella hi bbażata fuq ir-rappurtaġġ ta' reazzjonijiet avversi rrapportati waqt il-provi kliniċi u l-użu wara t-tqegħid fis-suq.

L-ADRs kollha huma elenkati skont il-sistema tal-klassifika tal-organi u frekwenza; komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ADRs għandhom jitniżżlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika				Newtrogenija	
Disturbi fis-sistema immuni			Reazzjonijiet allergiċi		
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		Żieda fil-piż Żieda fl-aptit	Iperglicemija		
Disturbi psikjatriċi	Ansjetà				
Disturbi fis-sistema nervuża	Nghas	Distonja Akatixja Diskinesija Parkinsonizmu Sedazzjoni Sturdament Indeboliment fis-Sens tat-Togħma	Sinkope Aċċessjonijiet Disturb extrapiramidali Disartrija Sindrome tas-saqajn bla serħan	Sindrome malinn newroleptiku	
Disturbi fl-ghajnejn				Disturbi ta' akkomodazzjoni	
Disturbi fil-qalb			Bradikardija tas-sinus Imblokk tal-bundle branch Titwil tal-QT fl-elettrokardjogram Takikardija tas-sinus		
Disturbi vaskulari			Pressjoni tad-demem baxxa meta wieħed ikun bilwieqfa, Pressjoni tad-demem baxxa		
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali				Embolizmu pulmonari	

Sistema tal-klassifika tal-organi	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħrufa
Disturbi gastro-intestinali		Ipoestesija orali Dardir Produzzjoni eċċessiva ta' bżieq	Ilsien minfuħ Disfagja Glossodinija Parestesija orali Lezjonijiet fil-mukuża tal-ħalq (ulċerazzjonijiet, infafet u infjammazzjoni)		
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żieda f'alanine aminotransferase			
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura					Waqgħat*
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Ebusija fil-muskoli		Rabdomijolosi	
Kondizzjonijiet ta' waqt it-tqala, il-ħlas u wara l-ħlas					Sindrome ta' meta tieqaf tiegħu l-medicina fi trabi tat-twelid (ara 4.6)
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Disfunzjoni sesswali Amenorrea	Ġinekomastija Galaktorroea	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Għeja kbira			

* Ara s-sottosezzjoni "Waqgħat" hawn taħt

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sintomi Extrapiramidali (EPS)

Fi provi kliniċi, l-inċidenza ta' sintomi extrapiramidali f'pazjenti kkurati b'asenapine kienet oghla mill-placebo (15.4 % vs 11.0 %).

Minn provi li saru fuq l-iskizofrenija li damu żmien qasir (6 gimgħat), jidher li hemm relazzjoni bejn id-doża u r-rispons għal akatixja f'pazjenti kkurati b'asenapine, u għal parkinsoniżmu kien hemm tendenza li kienet tiżdied ma' dozi oghla.

Abbażi ta' studju farmakokinetiku żgħir, il-pazjenti pedjatriċi deħru li huma aktar sensitivi għal distonja b'dożagġ inizjali ta' asenapine meta ma kinitx segwita skeda gradwali ta' titrazzjoni 'l fuq (ara sezzjoni 5.2). L-inċidenza ta' distonja fil-provi kliniċi pedjatriċi bl-użu ta' titrazzjoni 'l fuq gradwali kienet simili għal dik osservata fi provi tal-adulti.

Żieda fil-piż

Fil-provi kombinati li damu ffit u dawk li damu għal tul ta' żmien, li saru dwar l-iskizofrenija u manija bipolari fl-adulti, il-medja ta' bidla fil-piż tal-ġisem għal asenapine kienet ta' 0.8 kg. Il-proporzjon ta' persuni b'żieda fil-piż li kienet klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-punt aħħari) fi provi kliniċi dwar skizofrenija li damu żmien qasir, kien ta' 5.3 % għal asenapine meta mqabbel ma' 2.3 % għal placebo. Il-proporzjon ta' persuni b'żieda fil-piż li kienet klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-punt aħħari) fi provi kliniċi dwar manija bipolari, b'doża fissa li damu żmien qasir, kien ta' 6.5 % għal asenapine meta mqabbel ma' 0.6 % għal placebo.

Fi prova ta' 3 ġimgħat, ikkontrollata bi placebo, randomizzata, l-effikaċja ta' doża fissa u l-prova tas-sigurtà f'pazjenti pedjatriċi li għandhom bejn 10 u 17-il sena b'disturbi bipolari I, il-bidla medja mil-linja bażi sal-punt ta' tmiem fil-piż għall-placebo u asenapine 2.5 mg, 5 mg, u 10 mg darbtejn kuljum, kienet 0.48, 1.72, 1.62, u 1.44 kg, rispettivament. Il-proporzjon ta' individwi b'żieda fil-piż klinikament sinifikanti ($\geq 7\%$ żieda fil-piż mil-linja bażi fil-Jum 21) kien ta' 14.1 % għal asenapine 2.5 mg darbtejn kuljum, 8.9 % għal asenapine 5 mg darbtejn kuljum, u 9.2 % għal asenapine 10 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' 1.1 % għal placebo. Fil-prova ta' estensjoni fit-tul (50 ġimgħa), total ta' 34.8 % tal-individwi esperjenzaw żieda fil-piż klinikament sinifikanti (jiġifieri żieda ta' $\geq 7\%$ fil-piż tal-ġisem fil-punt tat-tmiem). Iż-żieda fil-piż medja globali (SD) fil-punt tat-tmiem tal-istudju kienet 3.5 (5.76) kg

Pressjoni baxxa ortostatika

L-inċidenza ta' pressjoni tad-demem baxxa ortostatika f'persuni anzjani kienet ta' 4.1 % meta mqabbel ma' 0.3 % fil-fażi 2/3 kombinata fil-popolazzjoni li fuqha kienet qed issir il-prova.

Waqgħat

Il-waqgħat jistgħu jseħħu bħala riżultat ta' avveniment avvers wiehed jew aktar bħal dawn li ġejjin: Ngħas, Pressjoni baxxa ortostatika, Sturdament, Sintomi extrapiramidali.

Enzimi tal-fwied

Żidiet temporanji u asintomatiċi ta' transaminases, alanine transferase (ALT), u aspartate transferase (AST) fil-fwied kienu osservati b'mod komuni, speċjalment kmieni fil-kura.

Sejbiet oħrajn

Avvenimenti ċerebrovaskulari kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'asenapine, iżda m'hemm l-ebda evidenza ta' kwalunkwe inċidenza eċċessiva fuq dak li hu mistenni f'persuni adulti li għandhom bejn 18 u 65 sena.

Asenapine għandu proprjetajiet anestetici. Ipoestesija orali u parestesija orali jistgħu jseħħu direttament wara l-għoti, u normalment ifiequ fi żmien siegħa.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva f'pazjenti kkurati b'asenapine, li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi, anġjoedema, ilsien minfuħ u gerżuma minfuħa (edema faringeali).

Popolazzjoni pedjatrika

Asenapine mhuwiex indikat għall-kura ta' pazjenti tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

L-esperjenzi avversi klinikament rilevanti identifikati fil-provi bipolari u ta' skizofrenija pedjatriċi kienu simili għal dawk osservati fil-provi bipolari u ta' skizofrenija tal-adulti.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 5\%$ u mill-anqas darbtejn ir-rata ta' placebo) irrapportati f'pazjenti pedjatriċi b'disturbi bipolari kienu ngħas, sedazzjoni, sturdament, disgewżja, ipoestesija orali, parasteżija orali, dardir, żieda fl-aġtit, għeja, u żieda fil-piż (ara *Żieda fil-piż* hawn fuq).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (proporzjon ta' pazjenti > 5 % u mill-anqas darbtejn placebo) irrapportati f'pazjenti pedjatriċi bi skizofrenja kienu ngras, sedazzjoni, akatisja, sturdament, u ipoestesija orali. Kien hemm inċidenza oghla statistikament sinifikanti ta' pazjenti b' $\geq 7\%$ zieda fil-piż (mil-linja bażi sal-punt ta' tmiem) meta mqabbel mal-placebo (3.1 %) għal Sycrest 2.5 mg darbtejn kuljum (9.5 %) u Sycrest 5 mg darbtejn kuljum (13.1 %).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ġew irrapportati ftit każijiet ta' doża eċċessiva fil-programm ta' asenapine. L-istima tad-doži rrapportati kienet bejn 15 u 400 mg. Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, ma kienx ċar jekk asenapine kienx ittiehed minn taħt l-ilsien. Reazzjonijiet avversi marbuta mal-kura kienu jinkludu aġitazzjoni u konfużjoni, akatixja, distonija orofaċjali, sedazzjoni, u sejbiet asintomatiċi ta' ECG (bradikardija, kumplessi supraventrikulari, dewmien fil-konduzzjoni intraventrikulari).

L-ebda informazzjoni speċifika mhi disponibbli dwar il-kura ta' doża eċċessiva b'Sycrest. M'hemmx antidot speċifiku għal Sycrest. Il-possibbiltà ta' involviment ta' prodotti mediċinali multipli għandha tiġi kkunsidrata. Il-monitoraġġ kardjovaskulari hu meħtieġ biex jinstabu aritmiji possibbli, u l-immaniġġjar ta' doża eċċessiva għandu jikkonċentra fuq terapija ta' support, u jinżammu ossiġinazzjoni u ventilazzjoni adegwati tal-passaġġ tan-nifs, u l-immaniġġjar tas-sintomi. Pressjoni baxxa u kollass ċirkulatorju għandhom jiġu kkurati b'miżuri adattati, bħal fluwidi minn ġol-vini u/jew mediċini simpatomimetiċi (epinephrine u dopamine m'għandhomx jintużaw, għax stimolazzjonijiet tar-riċetturi beta jistgħu jaggravaw il-pressjoni baxxa fi sfond ta' imblokk tar-riċetturi alfa kkaġunat minn Sycrest). F'każ ta' sintomi extrapiramidali severi, għandhom jingħataw prodotti mediċinali antikolinergċi. Superviżjoni medika mill-qrib u monitoraġġ mill-qrib għandhom jtkomplew sakemm il-pazjent jirkupra.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Psikoleptiċi, mediċini antipsikotiċi, Kodiċi ATC: N05AH05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-mekkaniżmu tal-azzjoni ta' asenapine mhuwiex mifhum kompletament. Madankollu, ibbażat fuq il-farmakoloġija tar-riċettur tiegħu, hu propost li l-effikaċja ta' asenapine tiġi medjata permezz ta' kumbinazzjoni ta' attività ta' antagonist f'riċetturi D2 u 5-HT2A. Azzjonijiet f'riċetturi oħrajn eż., 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, u riċetturi $\alpha 2$ -adrenergċi, jistgħu jikkontribwixxu wkoll għall-effetti kliniċi ta' asenapine.

Effetti farmakodinamiċi

Asenapine juri affinità kbira għar-riċetturi 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, u 5-HT7 ta' serotonin, ir-riċetturi D2, D3, D4, u D1 ta' dopamine, ir-riċetturi adrenergċi $\alpha 1$ u $\alpha 2$, u r-riċetturi H1 tal-istamina, u affinità moderata għar-riċetturi H2. F'assaġġi *in vitro*, asenapine jaġixxi bħala antagonist fuq dawn ir-riċetturi. Asenapine ma għandu l-ebda affinità sinifikanti għal riċetturi kolinerġiċi muskariniċi.

Effikaċja klinika

Effikaċja klinika f' disturb bipolari I

L-effikaċja ta' asenapine fil-kura ta' episodju DSM-IV manijaku jew imħallat ta' disturb bipolari I bi jew mingħajr karatteristiċi psikotiċi kienet evalwata f'żewġ provi li kienu ddisinjati bl-istess mod, li fihom ingħatat mediċina waħda. Il-provi damu 3 ġimgħat, li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, kienu double-blind, b'doża flessibbli, ikkontrollati bi placebo u b'mod attiv (olanzapine), li kienu jinvolvu 488 u 489 pazjenti, rispettivament. Il-pazjenti kollha ssodisfaw il-kriterji dijanjostiċi għal disturb bipolari I, episodju manijaku kurrenti (DSM-IV 296.4x), jew imħallat (DSM-IV 296.6x) skont il-Manwal Dijanjositku u Statistiku ta' Disturbi Mentali, ir-4 Edizzjoni, u kellhom punteġġ ta' ≥ 20 fuq il-Young Mania Rating Scale (Y-MRS) fl-iscreening u fil-linja bażi. Pazjenti b'cycling mgħaġel kienu esklużi minn dawn l-istudji. Asenapine wera effikaċja superjuri fuq il-placebo fit-tnaqqis ta' sintomi maniċi fuq perjodu ta' 3 ġimgħat. Stimu ta' punt [95 % CI] għall-bidla mil-linja bażi sal-punt aħħari f'YMRS bl-użu ta' analiżi LOCF fiż-żewġ studji kienu kif ġej:

-11.5 [-13.0, -10.0] għal asenapine vs -7.8 [-10.0, -5.6] għal placebo u

-10.8 [-12.3, -9.3] għal asenapine vs -5.5 [-7.5, -3.5] għal placebo.

Kienet osservata differenza statistikament sinifikanti bejn asenapine u placebo sa minn jum 2.

Il-pazjenti miż-żewġ provi importanti ħafna li damu 3 ġimgħat kienu studjati għal 9 ġimgħat addizzjonali fi prova ta' estensjoni. Il-manteniment tal-effett matul l-episodju wara 12-il ġimgħa li fihom il-kura ngħatat lil partecipanti li ntgħażlu b'mod każwali, intwera f'din il-prova.

Fi prova waħda, ikkontrollata bi placebo, ta' 3 ġimgħat, bi grupp parallel, b'doża fissa, double-blind, f'individwi b'disturb bipolari li esperjenzaw episodju manijaku jew imħallat akut li involva 367 pazjent li 126 minnhom ingħataw placebo, 122 ingħataw asenapine 5 mg darbtejn kuljum (BID), u 119 ingħataw asenapine 10 mg BID, l-ipoteżi tal-effikaċja primarja ntlahqet. Iż-żewġ dożi ta' asenapine (5 mg BID u 10 mg BID) kienu superjuri għall-placebo u urew titjib statistikament sinifikanti fil-bidla il-linja bażi fil-punteġġ totali ta' Y-MRS fil-Jum 21 meta mqabbel ma' placebo. Abbażi ta' analiżi LOCF li tinkludi l-pazjenti kollha kkurati, id-differenza fil-bidla medja fl-inqas kaxex (LS) mil-linja bażi sal-Jum 21 fil-punteġġ totali ta' Y-MRS bejn asenapine 5mg BID u placebo kienet ta' -3.1 punti (95 % CI [-5.7, -0.5]; valur p = 0.0183). Id-differenza fil-bidla medja fl-LS mil-linja bażi sal-Jum 21 fil-punteġġ totali ta' Y-MRS bejn asenapine 10 mg BID u placebo kienet -3.0 punti (95 % CI [-5.6, -0.4]; valur p = 0.0244). Differenza statistikament sinifikanti bejn asenapine u placebo giet osservata sa mill-jum 2. F'din il-prova ikkontrollata b'doża fissa, għal żmien qasir ma kien hemm ebda evidenza ta' benefiċċju miżjud b'doża darbtejn kuljum ta' 10 mg meta mqabbel ma' 5 mg darbtejn kuljum.

Fi prova li damet 12-il ġimgħa, ikkontrollata bi placebo, li kienet tinvolvi 326 pazjent b'episodju manijaku jew episodju mħallat ta' disturb bipolari I, bi jew mingħajr karatteristiċi psikotiċi, li ma rrispondewx parzjalment għal lithium jew valproate mogħtija waħidhom għal ġimagħtejn f'livelli terapewtiċi fis-serum, iż-żieda ta' asenapine bħala terapija addizzjonali, irriżultat f'effikaċja superjuri meta mqabbel ma' lithium jew valproate mogħtija waħidhom, wara ġimgħa 3 (stimu ta' punt [95 % CI] għal bidla mil-linja bażi sal-punt aħħari f'YMRS bl-użu ta' analiżi LOCF kienu -10.3 [-11.9, -8.8] għal asenapine u -7.9 [-9.4, -6.4] għal placebo) u f'ġimgħa 12 (-12.7 [-14.5, -10.9] għal asenapine u -9.3 [-11.8, -7.6] għal placebo) fit-tnaqqis ta' sintomi manijaċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Asenapine mhuwiex indikat għall-kura ta' pazjenti tfal u adoloxxenti li għandhom inqas minn 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Sycrest giet evalwata f'403 pazjenti pedjatriċi b'disturb bipolari I li ppartecipaw fi prova double-blind, ikkontrollata bi placebo, ta' tliet ġimgħat waħdanija, li minnhom, 302 pazjenti rċeview Sycrest f'dożi fissi li jvarjaw minn 2.5 mg u 10 mg darbtejn kuljum. Riżultati tal-istudju urew superjorità statistikament sinifikanti għat-tliet dożi kollha ta' Sycrest fit-titjib tal-punteġġ totali tal-Young Mania Rating Scale (YMRS) kif imkejje mit-tibdil mil-linja bażi sa Jum 21, meta mqabbel ma' placebo L-effikaċja fit-tul ma setgħetx tiġi stabbilita fi prova ta' estensjoni, b'tikketta mikxufa, mhux ikkontrollata, ta' 50 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi klinikament rilevanti identifikati fil-provi pedjatriċi kienu ġeneralment simili għal dawk

osservati fil-provi tal-adulti. Madankollu, l-effetti avversi tal-kura fuq iż-żieda fil-piż u fuq il-profil tal-lipidi fil-plażma deheru li huma akbar mill-effetti osservati fil-provi tal-adulti.

L-effikaċja ta' Sycrest ma ntweritx fi prova b'doża fissa ta' 8 gimġhat, ikkontrollata bi placebo, double-blind, randomizzata fi 306 pazjenti adoloxxenti ta' bejn 12 u 17-il sena bi skizofrenija f'doži ta' 2.5 u 5 mg darbtejn kuljum.

Saru studji pedjatriċi b'Sycrest bl-użu ta' pilloli li jitpoġġew taħt l-ilsien b'toġhma. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Sycrest f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'disturb bipolari I (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti minn taħt l-ilsien, asenapine jiġi assorbit malajr, bil-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma li jintlahqu fi żmien minn nofs siegħa sa 1.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' asenapine mogħti taħt l-ilsien f'doži ta' 5 mg hi ta' 35 %. Il-bijodisponibilità assoluta ta' asenapine meta jinbela' hi baxxa (< 2 % b'formulazzjoni ta' pillola orali). It-teħid tal-ilma diversi minuti (2 jew 5) wara l-għoti ta' asenapine, irriżulta fi tnaqqis ta' (19 % u 10 %, rispettivament) fl-espożizzjoni ta' asenapine. Għalhekk, l-ikel u x-xorb għandu jiġi evitat għal 10 minuti wara l-għoti (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

Asenapine jiġi ddistribwit malajr u għandu volum kbir ta' distribuzzjoni (madwar 20-25 L/kg), li jindika distribuzzjoni extravaskulari estensiva. Asenapine jeħel ħafna mal-proteini fil-plażma (95 %), li jinkludu l-albumina u glikoproteina α 1-acid.

Bijotrasformazzjoni

Asenapine jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv. Glukoronidazzjoni diretta (medjata minn UGT1A4) u ossidazzjoni u demethylation medjati minn ċitokrom P450 (primarjament CYP1A2, b'kontribuzzjonijiet ta' 2D6 u 3A4), huma l-passaġġi metabolici primarji għal asenapine. Fi studju *in vivo* fil-bnedmin b'asenapine radjuittikkettat, l-entità predominanti relatata mal-mediċina fil-plażma kienet asenapine N⁺-glucuronide; oħrajn kienu jinkludu N-desmethylenapine, N-desmethylenapine N-carbamoyl glucuronide, u asenapine mhux mibdul f'ammonti iżgħar. L-attività ta' Sycrest hi primarjament minħabba l-kompost prinċipali.

Asenapine hu inibitur dgħajjed ta' CYP2D6. Asenapine ma jikkawżax induzzjoni ta' attivitajiet ta' CYP1A2 jew CYP3A4 f'epatociti kulturati tal-bniedem. L-għoti ta' asenapine flimkien ma' inibituri, inducers jew substrati magħrufa ta' dawn il-passaġġi metabolici, ġie studjat f'numru ta' studji dwar interazzjonijiet bejn mediċina u oħra (ara sezzjoni 4.5).

Eliminazzjoni

Asenapine hu kompost bi tneħħija qawwija, bi tneħħija ta' 52 L/siegħa wara l-għoti ġol-vini. Fi studju dwar piż-bilanċ, il-maġġoranza tad-doża radjuattiva kienet irkuprata fl-awrina (madwar 50 %) u fl-ippurgar (madwar 40 %), b'ammont żgħir biss li tneħħa fl-ippurgar (5-16 %) bħala kompost mhux mibdul. Wara fażi inizjali iktar mgħaġġla ta' distribuzzjoni, il-half-life terminali ta' asenapine tkun ta' madwar 24 siegħa.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Li żżid id-doża minn 5 għal 10 mg darbtejn kuljum (żieda tad-doppju tad-doża), tirriżulta f'żidiet li huma inqas minn lineari (1.7 darbjet) kemm fil-grad kif ukoll fl-espożizzjoni u l-koncentrazzjoni massima. Iż-żieda inqas minn proporzjonali tas-C_{max} u l-AUC mad-doża tista' tiġi attribwita għal limitazzjonijiet fil-kapaċità tal-assorbiment mill-mukuża orali wara l-għoti minn taħt l-ilsien.

Matul id-dożaġġ ta' darbtejn kuljum, l-istat fiss jintlaħaq fi żmien 3 ijiem. Globalment, il-farmakokinetika ta' asenapine fl-istat fiss hi simili għal farmakokinetika ta' doži waħidhom.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

Il-farmakokinetika ta' asenapine kienet simili fost persuni b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh A) jew moderat (Child-Pugh B), u persuni b'funzjoni normali tal-fwied. F'persuni b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C), kienet osservata zieda ta' 7 darbiet fl-espożizzjoni għal asenapine (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' asenapine wara doża waħda ta' 5 mg ta' asenapine kienet simili fost persuni bi gradi ta' indeboliment tal-kliewi li jvarjaw u persuni b'funzjoni tal-kliewi normali. M'hemm l-ebda esperjenza b'asenapine f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi bi tneħħija tal-kreatinina ta' inqas minn 15 mL/min.

Anzjani

F'pazjenti anzjani (li jkollhom bejn 65 u 85 sena), l-espożizzjoni għal asenapine hi ta' madwar 30 % oghla milli f'persuni adulti żgħażaġh.

Popolazzjoni pedjatrika (tfa' u adolexxenti)

Fi studju PK li juża pilloli għal taħt l-ilsien mingħajr toġhma, fil-livell ta' doża ta' 5 mg darbtejn kuljum, il-farmakokinetika ta' asenapine f'pazjenti adolexxenti (minn 12 sa 17-il sena, inklużi) hi simili għal dik osservata f'persuni adulti. Fl-adolexxenti, id-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum ma rriżultatx f'zieda fl-espożizzjoni meta mqabbla ma' doża ta' 5 mg darbtejn kuljum.

F'tieni studju PK bl-użu ta' pilloli għal taħt l-ilsien b'toġhma id-doża ta' 10 mg darbtejn kuljum f'popolazzjoni pedjatrika (b'età ta' 10 sa 17-il sena, inklussivi) irriżultat f'zieda bejn wiehed u ieħor proporzjonali għad-doża f'esponiment ta' asenapine meta mqabbel ma' 5 mg darbtejn kuljum.

Sess

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li m'hemm l-ebda evidenza ta' differenzi marbuta mas-sess fil-farmakokinetika ta' asenapine.

Razza

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma nstabu l-ebda effetti kliniċi rilevanti li r-razza kellha fuq il-farmakokinetika ta' asenapine.

Status ta' tipjip

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li t-tipjip, li jinduċi (CYP1A2), m'għandu l-ebda effett fuq it-tneħħija ta' asenapine. Fi studju ddedikat, it-tipjip fl-istess hin waqt l-għoti ta' doża waħdanija ta' 5 mg minn taħt l-ilsien, ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' asenapine.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li saru fuq il-firien u l-klieb, primarjament urew effetti farmakoloġiċi li jillimitaw id-doża, bħal sedazzjoni. Flimkien ma' dan, effetti medjati minn prolactin fuq il-glandoli mammarji u disturbu taċ-ċiklu oestrus kienu osservati. Fil-klieb doži orali qawwija rriżultaw f'epatotossicità li ma kinitx osservata wara għoti kroniku ġol-vini. Asenapine għandu xi affinità għal tessut li fih il-melanin. Madankollu, meta ġie ttestjat *in vitro*, instab li ma kellu l-ebda fototossicità. Flimkien ma' dan, eżami istopatoloġiku tal-għajnejn ta' klieb li kienu kkurati b'mod kroniku b'asenapine, ma żvela l-ebda sinjali ta' tossicità okulari, li turi l-assenza ta' periklu fototossiku. Asenapine ma kienx ġenotossiku f'sensjela ta' testijiet dwar il-ġenotossicità. Fi studji dwar il-karċinogeneċità taħt il-ġilda fil-firien u l-grieden, ma kienu osservati l-ebda židiet f'incidenci ta' tumuri. L-effetti fi studji mhux

kliniċi kienu osservati biss f'espożizzjonijiet li kienu kkunsidrati li kienu oġġla b'mod suffiċjenti mill-espożizzjoni massima umana, li jindika ftit rilevanza għall-użu kliniku.

Asenapine ma indebolixxiex il-fertilità fil-firien u ma kienu teratoġeniku fil-firien u l-fniek. L-embrijotossicità nstabiet fi studji dwar tossikoloġija fir-riproduzzjoni bl-użu ta' firien u fniek. Asenapine ikkawża tossicità materna ħafifa u dewmien żgħir tal-iżvilupp skeletriku tal-fetu. Wara l-għoti mill-ħalq lil fniek tqal matul il-perjodu ta' organoġenesi, asenapine affettwa b'mod avvers il-piż tal-ġisem f'doża qawwija ta' 15 mg.kg⁻¹ darbtejn kuljum. F'din id-doża, il-piż tal-ġisem tal-fetu naqas. Meta asenapine ngħata minn ġol-vina lil fniek tqal, ma kienu osservati l-ebda sinjali ta' embrijotossicità. Fil-firien, tossicità embrijufetali (żieda fit-telf wara l-impjantazzjoni, tnaqqis tal-piżijiet tal-fetu, u ossifikazzjoni li tittardja) kienet osservata wara għoti orali jew ġol-vini matul l-organogēnesi jew matul il-perjodu kollu tat-tqala. Kienet osservata żieda fil-mortalità fost frieħ tat-twelid ta' firien nisa kkurati matul it-tqala u t-treddiġħ. Minn studju tat-tip cross-fostering, ġie stabbilit li telf qabel u wara t-twelid ikkaġunat minn asenapine, hu kkawżat minn indeboliment tal-frieħ aktar minn tibdil fl-imġiba ta' fniek nisa waqt it-treddiġħ.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdiċa'.
Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-aluminju/aluminju li jistgħu jitqaxxru, f'kaxxi tal-kartun ta' 20, 60 jew 100 pillola għal taħt l-ilsien f'kull kaxxa tal-kartun.
Jista jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Settembru, 2010

Data tal-aħħar tiġdid: 5 ta' Mejju 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Organon Heist bv Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg, Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (5 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 5 mg pilloli għal taħt l-ilsien
asenapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola għal taħt l-ilsien fiha 5 mg ta' asenapine (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola għal taħt l-ilsien
60 pillola għal taħt l-ilsien
100 pillola għal taħt l-ilsien

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt l-ilsien.
Folja li tista' titqaxxar. Tfarrakx, tomghodx u tiblax il-pilloli.
Żomm il-pillola taħt il-sienek sakemm tinħall.
Tikolx u tixrobx għal 10 minuti wara li tkun ħadt il-pillola.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdata'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL- 5349 AB Oss
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/640/001 20 pillola għal taht l-ilsien
EU/1/10/640/002 60 pillola għal taht l-ilsien
EU/1/10/640/003 100 pillola għal taht l-ilsien

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sycrest 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (5 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 5 mg pilloli għal taht l-ilsien
asenapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA (10 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 10 mg pilloli għal taht l-ilsien
asenapine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola għal taht l-ilsien fiha 10 mg ta' asenapine (bħala maleate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

20 pillola għal taht l-ilsien
60 pillola għal taht l-ilsien
100 pillola għal taht l-ilsien

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taht l-ilsien.
Folja li tista' titqaxxar. Tfarrakx, tomghodx u tiblax il-pilloli.
Żomm il-pillola taht il-sienek sakemm tinħall.
Tikolx u tixrobx għal 10 minuti wara li tkun ħadt il-pillola.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdata'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL- 5349 AB Oss
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/640/004 20 pillola għal taht l-ilsien
EU/1/10/640/005 60 pillola għal taht l-ilsien
EU/1/10/640/006 100 pillola għal taht l-ilsien

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Sycrest 10 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA (10 mg)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sycrest 10 mg pilloli għal taht l-ilsien
asenapine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

N.V. Organon

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Sycrest 5 mg pilloli għal taht l-ilsien Sycrest 10 mg pilloli għal taht l-ilsien asenapine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lil-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Sycrest u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sycrest
3. Kif għandek tiehu Sycrest
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Sycrest
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Sycrest u għalxiex jintuża

Sycrest fih is-sustanza attiva asenapine. Din il-mediċina tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha antipsikotiċi. Sycrest jintuża għal kura ta' episodji manijaċi moderati sa severi assoċjati ma' disturb bipolari I fl-adulti. Mediċini antipsikotiċi jaffettwaw il-kimiċi li jippermettu l-komunikazzjoni bejn ċelluli tan-nervituri (newrotrasmittituri). Mard li jaffettwa l-moħħ, bħal disturb bipolari I, jista' jkun minħabba ċerti kimiċi fil-moħħ, bħal dopamine u serotonin, li ma jkunux ibbilanċjati, u dawn l-iżbilanċi jistgħu jikkawżaw xi wħud mis-sintomi li jista' jkun li qed ikollok. Eżattament kif din il-mediċina taħdem mhuwiex magħruf, madankollu, hu maħsub li tagġusta l-bilanċ ta' dawn il-kimiċi.

Episodji manijaċi assoċjati ma' disturb bipolari I hi kundizzjoni b'sintomi bħal li tħossok 'ewforiku/a', ikollok ammonti eċċessivi ta' enerġija, ikollok bżonn ħafna inqas irqad mis-soltu, titkellem malajr ħafna u jkollok ħafna ideat, u xi kultant irritabilità severa.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sycrest

Tihux Sycrest

Jekk inti allergiku għal asenapine jew għal xi sustanza ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża Sycrest.

Sycrest ma giex studjat f'pazjenti anzjani li jkollhom id-dimenzja. Madankollu, pazjenti anzjani bid-dimenzja, li jkunu qed jiġu kkurati b'tipi simili oħrajn ta' mediċina, jista' jkollhom zieda fir-riskju ta' puplesija jew mewt. Sycrest mhuwiex approvat għall-kura ta' pazjenti anzjani li għandhom id-dimenzja u mhuwiex rakkomandat għall-użu f'dan il-grupp partikulari ta' pazjenti.

Sycrest jista' jikkawża pressjoni tad-demm baxxa. Fil-fazi bikrija tal-kura, xi nies jistgħu jhossom hażin, speċjalment meta jqumu bilwieqfa minn pożizzjoni mimduda jew bilqiegħda. Normalment dan ser jgħaddi waħdu, iżda jekk le, għid lit-tabib tiegħek. Id-doża tiegħek jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata.

Asenapine jista' jikkawża nġhas, tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demm meta tqum bilwieqfa, sturdament u bidliet fil-ħila tiegħek biex tiċċaqlaq u tibbilanċja, li jistgħu jwasslu għal waqgħat u, konsegwentement, ksur jew korrimenti oħra. Il-pazjenti f'riskju li jaqgħu għandhom jiġu evalwati qabel jingħataw asenapine.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok

- movimenti ritmiċi involontarji tal-ilsien, halq u wiċċ. It-twaqqif ta' Sycrest jista' jkun meħtieġ.
- deni, ebusija severa tal-muskoli, għaraq jew livell baxx ta' koxxjenza (disturb imsejjah "sindrome malinn newroleptiku"). Kura medika immedjata tista' tkun meħtieġa.

Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek qabel tieħu Sycrest:

- jekk qatt kont iddijanostikat/a b'kundizzjoni li s-sintomi tagħha jinkludu temperatura tal-ġisem għolja u ebusija tal-muskoli (magħrufa wkoll bħala Sindromu Malinn Newroleptiku).
- jekk qatt kellek movimenti mhux normali tal-ilsien jew tal-wiċċ (diskinesija tardiva). Għandek tkun taf li dawn iż-żewġ kundizzjonijiet jistgħu jiġu kkawżati minn din it-tip ta' mediċina.
- jekk għandek mard tal-qalb jew kura għal mard tal-qalb li tagħmlek suxxettibbli għal pressjoni tad-demm baxxa
- jekk inti dijabetiku/a jew suxxettibbli għal dijabete
- jekk għandek il-marda ta' Parkinson jew dimenzja
- jekk ikollok epilessija (aċċessjonijiet)
- jekk ikollok kwalunkwe diffikultà biex tibra' (disfaġja)
- jekk għandek problemi severi tal-fwied. Jekk għandek dan, m'għandekx tieħu Sycrest
- jekk għandek diffikultà biex tikkontrolla t-temperatura interna tal-ġisem
- jekk għandek ħsibijiet ta' suwiċidju
- jekk għandek livelli għoljin b'mod anormali ta' prolactin fid-demm (iperprolaktinemija)

Kun ċert/a li tgħid lit-tabib tiegħek jekk tissodisfa kwalunkwe minn dawn il-kundizzjonijiet, għax hu/hi għandhom mnejn ikunu jridu jaġġustaw id-doża tiegħek jew jimmonitorjawk għal xi żmien. Flimkien ma' dan, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk xi waħda minn dawn il-kundizzjonijiet tiżviluppa jew tmur għall-aġħar waqt li tkun qed tuża Sycrest.

Tfal u adolexxenti

Sycrest mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Sycrest

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu, haċt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Xi mediċini jistgħu jnaqqsu jew iżidu l-effett ta' Sycrest.

Jekk qed tieħu mediċini oħrajn, Sycrest għandu jittiehed l-aħħar.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini kontra d-dipressjoni (speċifikament fluvoxamine, paroxetine jew fluoxetine), għax jista' jkun meħtieġ li d-doża ta' Sycrest jew tal-mediċina kontra d-dipressjoni tinbidillek.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu mediċini għall-marda ta' Parkinson (bħal levodopa), għax din il-mediċina tista' tagħmilhom inqas effettivi.

Billi Sycrest jaħdem primarjament fil-moħħ, tista' sseħħ interferenza minn mediċini oħrajn (jew mill-alkoħol) li jaħdmu fil-moħħ minħabba effett addittiv fuq il-funzjoni tal-moħħ.

Billi Sycrest jista' jibaxxi l-pressjoni tad-demm, għandha tingħata attenzjoni meta Sycrest jittiehed ma' mediċini oħrajn li jibaxxu l-pressjoni tad-demm.

Sycrest ma' ikel, xorb u alkohol

Tikolx u tixrobx għal 10 minuti wara li tkun ħadt din il-mediċina.

Għandek tevita li tixrob l-alkoħol meta tkun qed tieħu din il-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqala jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Tihux Sycrest matul it-tqala, ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk. Jekk tkun qed tieħu din il-mediċina u toħroġ tqala, jew jekk tippjana li toħroġ tqala, staqsi lit-tabib tiegħek malajr kemm jista' jkun jekk tistax tkompli tieħu Sycrest.

Is-sintomi li ġejjin jistgħu jseħħu fi trabi tat-twelid ta' ommijiet li użaw Sycrest fl-aħħar trimestru (l-aħħar tliet xhur tat-tqala tagħhom): roġħda, ebusija u/jew dgħufija tal-muskoli, ħedla, aġitazzjoni, problemi bit-teħid tan-nifs, u diffikultà biex jerdgħu. Jekk it-tarbija tiegħek tiżviluppa xi wieħed minn dawn is-sintomi, jista' jkollok bżonn tikkuntattja lit-tabib tiegħek.

Treddax waqt li tkun qed tieħu Sycrest.

Sewqan u thaddim ta' magni

Sycrest jista' jikkawża nġhas jew sedazzjoni. Għalhekk, aċċerta ruħek li l-konċentrazzjoni u l-viġilanza tiegħek ma jkunux affettwati qabel ma ssuq jew thaddem xi magna.

3. Kif għandek tieħu Sycrest

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju..

Id-doża rakkomandata hija ta' pillola għal taħt l-ilsien ta' 5 mg jew 10 mg darbtejn kuljum. Doża waħda għandha tittiehed filgħodu u doża oħra għandha tittiehed filgħaxija.

Istruzzjonijiet għall-użu

Sycrest huwa għall-użu taħt l-ilsien.

Sycrest mhuwiex rakkomandat jekk m'intix kapaċi tieħu l-pillola kif deskritt hawn taħt. Jekk m'intix kapaċi tieħu din il-mediċina kif deskritt hawn taħt, il-kura tista' ma tkunx effikaċi għalik.

- Tneħħix pillola għal taħt l-ilsien mill-folja sakemm tkun lest/a biex teħodha.
- Idejk iridu jkunu xotti meta tmiss il-pillola.
- Timbuttax il-pilloli minn ġol-folja. Taqtax u ċċarratx il-folja.
- Qaxxar lura il-parti ikkulurita (Figura 1).
- Neħhi l-pillola bil-mod (Figura 2). Tfarrakx il-pillola.
- Biex tiżgura l-aħjar assorbiment, poġġi l-pillola taħt ilsienek u stenna sakemm tinħall kompletament (Figura 3). Il-pillola tinħall fil-bżieq fi ftit sekondi.
- Tiblax u tomgħodx il-pillola.
- Tikolx u tixrobx għal 10 minuti wara li tkun ħadt il-pillola.

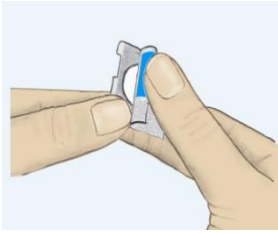


Figura 1

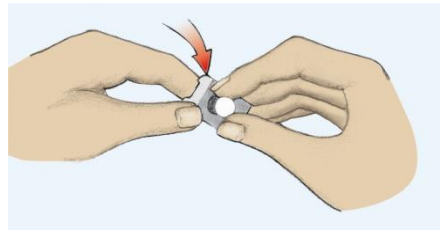


Figura 2



Figura 3

Jekk tiehu Sycrest aktar milli suppost

Jekk tiehu żżejjed Sycrest, ikkuntattja tabib immedjatment. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek. F'każ ta' doża eċċessiva, tista' thossok bi nġhas jew għajjen, jew ikollok movimenti mhux normali tal-ġisem, problemi biex toqgħod bilwieqfa u biex timxi, thossok stordut minhabba pressjoni tad-demmm baxxa u thossok aġitat u konfuż/a.

Jekk tinsa tiehu Sycrest

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tinsa tiehu doża, hu d-doża li jkun imissek tiehu bħas-soltu. Jekk tinsa tiehu żewġ doži jew aktar, ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Sycrest

Jekk tieqaf tiehu Sycrest, ser titef l-effetti ta' din il-medicina. M'għandekx tieqaf tiehu din il-medicina, hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk, għax is-sintomi tiegħek jistgħu jergħu jiffaċċaw.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kulhadd.

Ġew irrapportati effetti sekondarji serji b'din il-medicina. Fittex attenzjoni medika minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin:

- reazzjonijiet allergiċi (Ġeneralment dawn jinkludu kombinazzjoni ta' effetti bħal diffikultà fit-tehid tan-nifs jew biex tibla', nefha fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-grizmejn, raxx fil-ġilda, hakk u zieda fir-rata tat-taħbit tal-qalb.)
- zieda f'daqqa fit-temperatura tal-ġisem, b'għaraq, taħbit mgħagġel tal-qalb, ebusija severa tal-muskoli, konfużjoni u pressjoni tad-demmm instabbli li tista' twassal għal koma
- konvulżjonijiet, aċċessjonijiet jew attackki epilettiċi
- hass hażin
- waqgħat li jistgħu jseħħu bħala riżultat ta' avveniment avvers wiehed jew aktar bħal: nġhas, tnaqqis f'daqqa fil-pressjoni tad-demmm meta tqum bilwieqfa, sturdament u bidliet fil-hila tiegħek biex tiċċaqlaq u tibbilanċja.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok:

- sinjali ta' zieda fil-livelli taz-zokkor bħal għatx, ġuħ jew tgħaddi l-awrina b'mod eċċessiv, dgħjufija jew bidu jew aggravar tad-dijabete
- movimenti tal-ilsien li jixbħu daww ta' dudu, jew movimenti oħra bla kontroll tal-ilsien, tal-halq, tal-haddejn, jew tax-xedaq li jistgħu jipprogressaw lejn id-dirgħajn u r-riglejn

Effetti sekondarji oħra rrapportati b'din il-medicina jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- ansjetà

- nghas

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- zieda fil-piż
- zieda fl-aptit
- kontrazzjonijiet bil-mod jew sostnuti tal-muskoli
- nuqqas ta' kwiet f'gismek
- kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli
- movimenti bil-mod, roghda
- sedazzjoni
- sturdament
- dardir
- tibdil fis-sens tat-togħma
- sensazzjoni ta' tmewwit fl-ilsien jew fil-ħalq
- zieda fl-ammont ta' bżieq (tleghib)
- rassa fil-muskoli
- gheja kbira
- zieda fil-livell ta' proteini fil-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- movimenti mhux normali tal-muskoli: gabra ta' sintomi magħrufa bħala sintomi extrapiramidali (EPS) li jistgħu jinkludu wiehed jew iżjed minn dawn li ġejjin: movimenti mhux normali tal-muskoli, tal-ilsien, jew tax-xedaq, kontrazzjonijiet bil-mod jew sostnuti tal-muskoli, spażmi tal-muskoli, roghda (titriegħed), movimenti mhux normali tal-għajnejn, kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli, movimenti bil-mod, jew nuqqas ta' kwiet f'gismek
- sensazzjonijiet spjaċevoli fir-riglejn (imsejha wkoll sindrome tas-saqajn bla serħan)
- problemi biex titkellem
- rata ta' tahbit tal-qalb bil-mod jew mgħaġġel b'mod mhux normali
- imblokk fil-parti ċentrali tal-qalb
- elettrokardjogramm mhux normali (titwil tal-intervall QT)
- pressjoni tad-demem baxxa meta tqum bilwieqfa
- pressjoni tad-demem baxxa
- tnemnim tal-ilsien jew fil-ħalq
- ilsien minfuħ jew bl-uġiġħ
- diffikultà biex tibra'
- ulċeri, uġiġħ, ħmura, nefħa, u nfafet fil-ħalq
- disfunzjoni sesswali
- nuqqas ta' mestrwazzjoni regolari

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 persuna)

- tibdil fil-livelli taċ-ċelluli tad-demem bojod
- diffikultajiet biex tiffoka b'għajnejk
- emboli tad-demem fil-vini/arterji għall-pulmun li jikkawżaw uġiġħ fis-sider u diffikultà biex tieħu n-nifs
- mard tal-muskoli li jidher bħala wġiġħ u dulur mhux spjegabbli
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnixxija ta' ħalib jew fluwidu mis-sider

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz

tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Sycrest

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen din il-medicina fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl u mill-umdità'.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Sycrest

- Is-sustanza attiva hi asenapine.
- Kull Sycrest 5 mg pillola għal taħt l-ilsien fiha 5 mg asenapine.
- Kull Sycrest 10 mg pillola għal taħt l-ilsien fiha 10 mg asenapine.
- L-ammont eżatt jintwera fuq il-pakkett tal-pilloli Sycrest tiegħek.
- Is-sustanzi l-oħra huma gelatin u mannitol (E421).

Kif jidher Sycrest u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli ta' 5 mg għal taħt l-ilsien huma tondi u ta' lewn abjad jew offwajt, immarkati b'"5" fuq naħa waħda.

Il-pilloli ta' 10 mg għal taħt l-ilsien huma tondi u ta' lewn abjad jew offwajt, immarkati b'"10" fuq naħa waħda.

Il-pilloli għal taħt l-ilsien huma pprovduti f' folji li jistgħu jitqaxxru li fihom 10 pilloli kull waħda. Il-pakketti jista' jkun fihom 20, 60 jew 100 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Manifattur

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg, Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEΞ 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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
3593medicalinformationuk@organon.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {xahar/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.