

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Ronde, witte tot gebroken witte tabletten voor sublinguaal gebruik met de inscriptie '5' aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sycrest is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire stoornis type I bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van Sycrest als monotherapie is 5 mg tweemaal daags. Eén dosis dient 's morgens te worden ingenomen en één dosis dient 's avonds te worden ingenomen. De dosis kan op basis van individuele klinische respons en tolerantie worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags, zie rubriek 5.1. Voor combinatietherapie wordt een startdosering van 5 mg tweemaal daags aangeraden. Afhankelijk van de klinische respons en tolerantie bij de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags.

Speciale populaties

Ouderen

Sycrest dient bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder. Beschikbare farmacokinetische gegevens zijn beschreven in rubriek 5.2.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. De mogelijkheid van verhoogde asenapineplasma'spiegels kan niet worden uitgesloten bij sommige patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en voorzichtigheid wordt geadviseerd. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen. Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (leeftijd 10-17 jaar) met manische of gemengde episodes geassocieerd met bipolaire stoornis type 1, zijn een farmacokinetisch onderzoek en een kortdurend onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd. De veiligheid op lange termijn van Sycrest bij pediatrische patiënten is onderzocht in een 50 weken durende open-label, ongecontroleerde extensiestudie. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

De tablet dient pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moet worden ingenomen. De tablet mag alleen met droge handen worden vastgepakt. De tablet mag niet door de tabletverpakking worden gedrukt. De tabletverpakking mag niet worden kapot geknipt of gescheurd. Het gekleurde lipje dient te worden teruggepeld waarna de tablet er voorzichtig uitgehaald dient te worden. De tablet mag niet worden verpulverd.

Om optimale absorptie te garanderen moet de Sycrest tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong worden geplaatst en moet men deze volledig laten oplossen. De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen. Sycrest tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gekauwd of doorslikt. Na toediening dient gedurende 10 minuten niet te worden gegeten en gedronken.

Sycrest moet als laatste worden ingenomen, wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling met Sycrest wordt niet geadviseerd voor patiënten, die deze toedieningsmethode niet kunnen opvolgen, omdat de biologische beschikbaarheid van asenapine na doorslikken laag is (< 2 % met een tabletformulering voor oraal gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose die worden behandeld met antipsychotica lopen een verhoogd risico op overlijden.

Sycrest is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met dementiegerelateerde psychose en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke patiëntengroep.

Maligne antipsychoticasyndroom

Bij gebruik van antipsychotica (waaronder asenapine) is melding gemaakt van het maligne antipsychoticasyndroom (NMS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, bewustzijnsveranderingen en verhoogde serumconcentraties creatinefosfokinase. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn.

Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die op NMS wijzen moet de behandeling met Sycrest worden stopgezet.

Insulten

Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van insulten gemeld tijdens behandeling met asenapine. Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een voorgeschiedenis van insulten hebben of die aandoeningen hebben die gepaard gaan met insulten.

Suicide

De mogelijkheid van een zelfmoordpoging is inherent aan psychotische ziekten en bipolaire stoornis. Zorgvuldige controle van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende de therapie.

Orthostatische hypotensie

Asenapine kan met name aan het begin van de behandeling orthostatische hypotensie en syncope induceren, wat waarschijnlijk te wijten is aan de α_1 -adrenerge antagonistische eigenschappen. Met name oudere patiënten hebben een risico om orthostatische hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.8). Bij klinische onderzoeken zijn incidentele gevallen van syncope gemeld tijdens behandeling met Sycrest. Sycrest dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten en bij patiënten waarvan bekend is dat ze lijden aan een cardiovasculaire ziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsafwijkingen), cerebrovasculaire ziekte of aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Tardieve dyskinesie

Geneesmiddelen met een antagonistische werking op de dopaminereceptor zijn in verband gebracht met de inductie van tardieve dyskinesie, die wordt gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van tardieve dyskinesie gemeld tijdens behandeling met asenapine. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als zich bij een patiënt die Sycrest gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Hyperprolactinemie

Bij sommige patiënten die met Sycrest werden behandeld zijn verhoogde prolactinespiegels waargenomen. Bij klinische onderzoeken werden weinig bijwerkingen gemeld die gerelateerd waren aan abnormale prolactinespiegels.

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante verlenging van het QT-interval en asenapine. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sycrest wordt voorgeschreven bij patiënten waarvan bekend is dat ze een cardiovasculaire ziekte of een familiegeschiedenis van QT-verlenging hebben, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan verwacht wordt dat ze het QT-interval verlengen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Tijdens behandeling met asenapine is incidenteel melding gemaakt van hyperglykemie of exacerbatie van reeds bestaande diabetes. Het beoordelen van de relatie tussen het gebruik van atypische antipsychotica en glucose-afwijkingen wordt bemoeilijkt door de mogelijkheid van een verhoogd achtergrond risico op diabetes mellitus bij patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis en de toenemende incidentie van diabetes mellitus in de algemene populatie. Bij diabetespatiënten en bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes mellitus is gepaste klinische controle aan te raden.

Dysfagie

Behandeling met antipsychotica is in verband gebracht met oesofageale dysmotiliteit en aspiratie. Bij met Sycrest behandelde patiënten zijn incidenteel gevallen van dysfagie gemeld.

Regeling van lichaamstemperatuur

Aan antipsychotica is toegeschreven dat ze het vermogen van het lichaam om de kerntemperatuur van het lichaam te verlagen, aantasten. Uit de klinische onderzoeken wordt geconcludeerd dat het gebruik van asenapine niet gepaard gaat met klinisch relevante ontregeling van de lichaamstemperatuur. Passende zorg wordt geadviseerd wanneer Sycrest wordt voorgeschreven aan patiënten, die condities zullen ervaren, die kunnen bijdragen aan een stijging van de centrale lichaamstemperatuur, bijv. zware training, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge werking of blootgesteld worden aan uitdroging.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling aan asenapine is 7 keer zo hoog bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij dergelijke patiënten.

Ziekte van Parkinson en dementie met Lewy-lichaampjes

Artsen moeten het risico afwegen tegen de voordelen wanneer zij Sycrest voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewy-lichaampjes (DLB), omdat beide groepen een verhoogd risico hebben op maligne antipsychoticasyndroom en ook een verhoogde gevoeligheid hebben voor antipsychotica. Manifestatie van deze verhoogde gevoeligheid kan inhouden: verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met frequent vallen, in aanvulling op extrapiramidale symptomen.

Vallen

Asenapine kan bijwerkingen zoals somnolentie, orthostatische hypotensie, duizeligheid en extrapiramidale symptomen veroorzaken, wat tot vallen kan leiden met fracturen of andere verwondingen tot gevolg. Patiënten met een risico op vallen moeten beoordeeld worden voordat asenapine voorgeschreven wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de primaire effecten van asenapine op het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.8) is voorzichtigheid geboden wanneer het middel in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden geen alcohol te gebruiken terwijl ze Sycrest gebruiken.

Potentieel van andere geneesmiddelen om Sycrest te beïnvloeden

Asenapine wordt voornamelijk geklaard via directe glucuronidering door UGT1A4 en oxidatief metabolisme door cytochroom P450 iso-enzymen (voornamelijk CYP1A2). Er is onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van remmers en een inductor van verschillende van deze enzymroutes op de farmacokinetiek van asenapine, met name van fluvoxamine (CYP1A2-remmer), paroxetine (CYP2D6-remmer), imipramine (CYP1A2/2C19/3A4-remmer), cimetidine (CYP3A4/2D6/1A2-remmer), carbamazepine (CYP3A4/1A2-inductor) en valproaat (UGT-remmer). Met uitzondering van fluvoxamine resulteerde geen van de reagerende geneesmiddelen in klinisch relevante wijzigingen in de farmacokinetiek van asenapine.

Tijdens toediening in combinatie met een enkele dosis asenapine 5 mg resulteerde fluvoxamine 25 mg tweemaal daags in een toename van 29 % in de AUC van asenapine. Naar verwachting zou de volledige therapeutische dosis van fluvoxamine een sterkere stijging van de plasmaconcentraties van asenapine teweegbrengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van asenapine en fluvoxamine.

Potentieel van Sycrest om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Vanwege het α_1 -adrenerge antagonisme met een potentieel voor het induceren van orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4) kan Sycrest de effecten van bepaalde antihypertensiva versterken.

Asenapine kan het effect van levodopa en dopamine-agonisten antagoneren. Als deze combinatie nodig wordt geacht, dan dient de laagste effectieve dosis van elke behandeling te worden voorgeschreven.

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat asenapine een zwakke remmer is van CYP2D6. Klinische geneesmiddelinteractiestudies naar de effecten van CYP2D6-remming door asenapine leverden de volgende resultaten op:

- Na gelijktijdige toediening van dextromethorfan en asenapine bij gezonde proefpersonen werd de verhouding van dextrofan/dextromethorfan (DX/DM) als marker van CYP2D6-activiteit gemeten. Behandeling met asenapine 5 mg tweemaal daags resulteerde in een fractionele

afname van de DX/DM-ratio naar 0,43, wat indicatief is voor CYP2D6-remming. In hetzelfde onderzoek verlaagde behandeling met dagelijks 20 mg paroxetine de DX/DM-ratio naar 0,032.

- In een apart onderzoek had gelijktijdige toediening van een enkele dosis imipramine van 75 mg en een enkele dosis asenapine van 5 mg geen invloed op de plasmaconcentraties van de metaboliet desipramine (een CYP2D6-substraat).
- Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 20 mg paroxetine (een CYP2D6-substraat en -remmer) tijdens behandeling met 5 mg asenapine tweemaal daags bij 15 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een bijna 2-voudige toename van de blootstelling aan paroxetine.

In vivo-asenapine lijkt hooguit een zwakke remmer van CYP2D6 te zijn. Asenapine kan echter de remmende effecten van paroxetine op zijn eigen metabolisme versterken. Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die zowel substraat als remmer van CYP2D6 zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Sycrest bij zwangere vrouwen. In dieronderzoeken was asenapine niet teratogeen. Bij dieronderzoeken zijn toxische effecten op de moeder en het embryo vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Sycrest), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis bij pasgeboren baby's. Pasgeboren baby's moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Sycrest mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met asenapine noodzakelijk maakt en alleen als het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Asenapine werd tijdens de lactatieperiode van ratten in de melk uitgescheiden. Het is niet bekend of asenapine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Sycrest.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen afname van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Asenapine kan slaperigheid en sedatie veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het rijden en het bedienen van machines, totdat ze vrij zeker zijn dat de Sycrest-therapie daar geen negatieve invloed op heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van asenapine gedurende klinische studies, waren somnolentie en angst. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld. Andere ernstige bijwerkingen worden uitgebreider beschreven in rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De incidentie van de bijwerkingen die worden geassocieerd met asenapinetherapie, is hieronder in tabelvorm weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik.

Alle bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename Toegenomen eetlust	Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Angst				
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie	Dystonie Acathisie Dyskinesie Parkinsonisme Sedatie Duizeligheid Dysgeusie	Syncope Toeval Extrapiramidale stoornis Dysartrie Restless legs-syndroom	Neuroleptisch maligne syndroom	
Oogaandoeningen				Accommodatiestoornis	
Hartaandoeningen			Sinusbradycardie Bundeltakblok Verlengd QT-interval op ECG Sinustachycardie		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Longembolie	
Maagdarmstelselaandoeningen		Orale hypoesthesie Nausea Speekselhypersecretie	Gezwollen tong Dysfagie Glossodyn timer Orale paresthesie Orale slijmvlieslaesies (ulceraties, blaarvorming en ontsteking)		

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanine-aminotransferase			
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties					Vallen*
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierrigiditeit		Rabdomyolyse	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal geneesmiddel-ontwenning-verschijnsel (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie Amenorroe	Gynecomastie Galactorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid			

* Zie rubriek 'Vallen' hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In klinische onderzoeken was de incidentie van extrapiramidale symptomen bij patiënten, die werden behandeld met asenapine, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (15,4 % versus 11,0 %).

De kortdurende (6 weken) schizofrenie-onderzoeken wijzen op een dosis-/responsrelatie voor acathisie bij met asenapine behandelde patiënten en voor parkinsonisme was sprake van een stijgende trend bij hogere doses.

Gebaseerd op een kleine farmacokinetiekstudie, leken pediatrie patiënten gevoeliger te zijn voor dystonie bij de startdosering met asenapine wanneer het schema voor een geleidelijke dosistitratie niet werd gevolgd (zie rubriek 5.2). De incidentie van dystonie in klinische studies bij kinderen met gebruik van geleidelijke dosistitratie was vergelijkbaar met de incidentie van dystonie in studies bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de gecombineerde kortdurende en langdurende onderzoeken bij volwassenen naar schizofrenie en bipolaire manie was de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht bij asenapine 0,8 kg. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-schizofrenie-onderzoeken met flexibele dosering was 5,3 % voor asenapine vergeleken met 2,3 % voor placebo. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-bipolaire manie-onderzoeken was 6,5 % voor asenapine vergeleken met 0,6 % voor placebo.

In een 3 weken durende, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie naar werkzaamheid en veiligheid met een vaste dosis bij pediatrische patiënten van 10 t/m 17 jaar met bipolaire stoornis type I, was de gemiddelde gewichtsverandering tussen uitgangswaarde en eindpunt bij placebo en tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 5 mg en 10 mg, respectievelijk 0,48, 1,72, 1,62 en 1,44 kg. Het percentage patiënten met een klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename op dag 21 versus uitgangswaarde) bedroeg 14,1 % bij tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 8,9 % bij tweemaal daags asenapine 5 mg en 9,2 % bij tweemaal daags asenapine 10 mg, vergeleken met 1,1 % bij placebo. In de langetermijn-extensiestudie (50 weken), ervoeren in totaal 34,8 % van de patiënten een klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt). De totale gemiddelde (SD) gewichtstoename bij het eindpunt van de studie was 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische hypotensie

De incidentie van orthostatische hypotensie bij oudere proefpersonen was 4,1 % vergeleken met 0,3 % in de gecombineerde fase 2/3 onderzoekspopulaties.

Vallen

Vallen kan gebeuren als gevolg van een of meer bijwerkingen zoals de volgende: somnolentie, orthostatische hypotensie, duizeligheid, extrapiramidale symptomen.

Leverenzymen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminases, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) zijn vaak gezien, vooral bij vroege behandeling.

Andere bevindingen

Cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten, die werden behandeld met asenapine maar er is geen bewijs voor enige overmatige incidentie boven de normale verwachtingen voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar.

Asenapine heeft anesthetische eigenschappen. Orale hypo-esthesie en orale paresthesie kunnen direct na toediening optreden en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 uur.

Tijdens postmarketinggebruik zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die werden behandeld met asenapine, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, een gezwollen tong en keel (faryngeaal oedeem).

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische bipolaire en schizofreniestudies waren vergelijkbaar met de bijwerkingen gezien in de volwassen bipolaire en schizofreniestudies.

De vaakst gemelde bijwerkingen (≥ 5 % en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) bij pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I waren somnolentie, sedatie, duizeligheid, dysgeusie, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, misselijkheid, toegenomen eetlust, vermoeidheid en gewichtstoename (zie *Gewichtstoename* hierboven).

De vaakst voorkomende bijwerkingen (bij ≥ 5 % van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) die gemeld zijn bij pediatrische schizofreniepatiënten waren somnolentie, sedatie, acathisie, duizeligheid en orale hypo-esthesie. De incidentie van patiënten met ≥ 7 % gewichtstoename (bij eindpunt versus uitgangswaarde) was statistisch significant hoger bij Sycrest 2,5 mg tweemaal daags (9,5 %) en Sycrest 5 mg tweemaal daags (13,1 %) vergeleken met placebo (3,1 %).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens het asenapineprogramma werden weinig gevallen van overdosering gemeld. De gemelde geschatte doses lagen tussen 15 en 400 mg. In de meeste gevallen was niet duidelijk of asenapine sublinguaal was ingenomen. Behandelingsgerelateerde ongewenste reacties omvatten agitatie en verwardheid, acathisie, orofaciale dystonie, sedatie en asymptomatische ECG-bevindingen (bradycardie, supraventriculaire complexen, intraventriculaire geleidingsvertraging).

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Sycrest. Er is geen specifiek antidotum voor Sycrest. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen. Om mogelijke aritmieën op te sporen is cardiovasculaire monitoring nodig en de behandeling van overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende therapie, handhaving van adequate luchtwegoxygenatie en -ventilatie, en behandeling van symptomen. Hypotensie en circulatiecollaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen (epinefrine en dopamine dienen niet te worden gebruikt, aangezien bètastimulatie hypotensie kan verergeren in het geval van door Sycrest geïnduceerde alfablokkade). In geval van ernstige extrapiramidale symptomen, dienen anticholinergica te worden toegediend. Nauwlettend medisch toezicht en nauwlettende controle zijn nodig totdat de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, antipsychotica, ATC-code: N05AH05

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van asenapine is niet volledig begrepen. Op basis van de receptorfarmacologie wordt echter verondersteld dat de werkzaamheid van asenapine berust op een combinatie van antagonistische activiteit bij D2- en 5-HT_{2A}-receptoren. Activiteiten bij andere receptoren, bijv. 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃-, en α ₂-adrenerge receptoren, kunnen eveneens bijdragen aan de klinische effecten van asenapine.

Farmacodynamische effecten

Asenapine laat een hoge affiniteit zien voor serotonine 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₅-, 5-HT₆-, en 5-HT₇-receptoren, dopamine D₂-, D₃-, D₄-, en D₁-receptoren, α ₁- en α ₂-adrenerge receptoren, en histamine H₁-receptoren, en een matige affiniteit voor H₂-receptoren. In *in vitro*-assays werkt asenapine als een antagonist op deze receptoren. Asenapine heeft geen noemenswaardige affiniteit voor muscarine cholinerge-receptoren.

Klinische werkzaamheid

Klinische werkzaamheid bij bipolaire stoornis type I

De werkzaamheid van asenapine bij de behandeling van een DSM-IV manische of gemengde episode van een bipolaire stoornis type 1 met of zonder psychotische karakteristieken is beoordeeld in twee vergelijkbaar opgezette, 3 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, met flexibele dosering, placebo- en actief gecontroleerde (olanzapine) monotherapie-onderzoeken, onder respectievelijk 488 en 489 patiënten. Alle patiënten voldeden aan de diagnostische criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition' (DSM-IV) ten aanzien van de criteria voor bipolaire stoornis type I, huidige manische- (DSM-IV 296.4x), of gemengde-episoden (DSM-IV 296.6x) en bij screening en als uitgangswaarde hadden zij een score van ≥ 20 op de 'Young Mania Rating Scale' (Y-MRS). Patiënten met '*rapid cycling*' werden uitgesloten van deze studies. Asenapine liet een superieure werkzaamheid zien ten opzichte van placebo bij de reductie van manische

symptomen gedurende 3 weken. Gebruikmakend van LOCF analyse zijn de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS als volgt: -11,5 [-13,0; -10,0] voor asenapine versus -7,8 [-10,0; -5,6] voor placebo en -10,8 [-12,3; -9,3] voor asenapine versus -5,5 [-7,5; -3,5] voor placebo. Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien.

De patiënten die deelnamen aan de twee belangrijke 3 weken durende onderzoeken werden verder onderzocht gedurende een 9 weken durend verlengd onderzoek. In dit onderzoek werd aangetoond dat het effect tijdens de episode na 12 weken gerandomiseerde behandeling behouden bleef.

In een 3 weken durende, dubbelblinde, vaste dosering, parallelgroep, placebogecontroleerde studie bij patiënten met een bipolaire stoornis type I die een acute manische of gemengde episode doormaakten, met daarin 367 patiënten van wie 126 placebo, 122 tweemaal daags asenapine 5 mg en 119 tweemaal daags asenapine 10 mg kregen, werd de primaire werkzaamheidshypothese bevestigd. Beide doses asenapine (5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags) waren superieur aan placebo en lieten een statistisch significante verbetering zien in verandering van de Y-MRS totale score op dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo. Gebaseerd op een LOCF (last observation carried forward) analyse met alle behandelde patiënten, was het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten (Least Square) verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 5 mg tweemaal daags en placebo -3,1 punten (95 % BI [-5,7; -0,5]; p-waarde = 0,0183). Het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 10 mg tweemaal daags en placebo was -3,0 punten (95 % BI [-5,6; -0,4]; p-waarde = 0,0244). Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien. In deze gecontroleerde kortetermijnstudie met vaste dosering werd geen bewijs van extra voordeel gevonden voor 10 mg tweemaal daags vergeleken met 5 mg tweemaal daags.

Bij een 12 weken durend placebo-gecontroleerd onderzoek onder 326 patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis type I, met of zonder psychotische kenmerken, die deels niet reageerden op monotherapie met lithium of valproaat gedurende 2 weken bij therapeutische serumspiegels, resulteerde de toevoeging van asenapine als adjuvante therapie in superieure werkzaamheid t.o.v. monotherapie met lithium of valproaat in week 3 (gebruik makend van LOCF analyse waren de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS -10,3 [-11,9; -8,8] voor asenapine en -7,9 [-9,4; -6,4] voor placebo) en op week 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] voor asenapine en -9,3 [-11,8; -7,6] voor placebo) in de afname van manische symptomen.

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Sycrest werd onderzocht bij 403 pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I, die deelnamen aan een enkelvoudig, 3 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek, waarbij 302 patiënten een vaste dosis Sycrest kregen, variërend van 2,5 mg tot 10 mg tweemaal daags. Studieresultaten lieten bij alle drie de Sycrest-doses statistisch significante superioriteit zien in de verbetering van de totale score op de Young Mania Rating Scale (YMRS), gemeten als de verandering van uitgangswaarde tot dag 21, vergeleken met placebo. Langetermijn-werkzaamheid kon niet worden vastgesteld in een 50 weken durende, ongecontroleerde, open-label extensiestudie. De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische studies waren over het algemeen vergelijkbaar met die gezien in studies bij volwassenen. Echter, bijwerkingen van de behandeling die te maken hebben met gewichtstoename en het plasmalipidenprofiel leken groter dan die gezien in de studies bij volwassenen.

De werkzaamheid van Sycrest werd niet aangetoond in een 8 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met vaste dosis bij 306 adolescente schizofreniepatiënten in de leeftijd van 12-17 jaar bij doses van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags.

Studies met Sycrest bij kinderen zijn uitgevoerd met ‘gearomatiseerde’ tabletten voor sublinguaal gebruik. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sycrest in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na sublinguale toediening wordt asenapine snel opgenomen en worden binnen 0,5 tot 1,5 uur maximale plasmaconcentraties bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine voor sublinguaal gebruik bij 5 mg is 35 %. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine na inslikken is laag (< 2 % bij een orale tabletformulering). De inname van water enkele (2 of 5) minuten na toediening van asenapine resulteerde in een (respectievelijk 19 % en 10 %) verminderde blootstelling aan asenapine. Daarom dient gedurende 10 minuten na toediening niet te worden gegeten of gedronken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Asenapine wordt snel gedistribueerd en heeft een groot distributievolume (circa 20-25 l/kg), wat wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. Asenapine wordt in hoge mate gebonden (95 %) aan plasma-eiwitten, waaronder albumine en α 1-zuurglycoproteïne.

Biotransformatie

Asenapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste metabole routes voor asenapine zijn directe glucuronidering (gemedieerd door UGT1A4) en door cytochroom P450 (voornamelijk CYP1A2, met een bijdrage van 2D6 en 3A4) gemedieerde oxidatie en demethylering. In een *in vivo*-onderzoek onder mensen met radioactief gelabelde asenapine, was de voornaamste geneesmiddelgerelateerde entiteit in plasma asenapine N⁺-glucuronide; andere entiteiten waren N-desmethyласenapine, N-desmethyласenapine N-carbamoyl glucuronide, en onveranderde asenapine in kleinere hoeveelheden. De activiteit van Sycrest is voornamelijk toe te schrijven aan de moederverbinding.

Asenapine is een zwakke remmer van CYP2D6. Asenapine veroorzaakt geen inductie van CYP1A2- of CYP3A4-activiteiten bij gekweekte menselijke hepatocyten. Gelijktijdige toediening van asenapine en bekende remmers, inductoren of substraten van deze metabole routes is onderzocht in een aantal studies naar geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Asenapine is een verbinding met een hoge klaring, met een klaring na intraveneuze toediening van 52 l/uur. Bij een massabalansonderzoek werd het merendeel van de radioactieve dosis teruggevonden in urine (ongeveer 50 %) en feces (ongeveer 40 %), waarbij slechts een kleine hoeveelheid werd uitgescheiden in de feces (5-16 %) als onveranderde verbinding. Na een eerste snellere distributiefase is de terminale halfwaardetijd van asenapine circa 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Verhoging van de dosis van 5 tot 10 mg tweemaal daags (een tweevoudige verhoging) resulteert in minder dan lineaire (1,7 keer) toename van zowel de mate van blootstelling als de maximale concentratie. De minder dan dosisproportionele toename van C_{max} en AUC kan worden toegeschreven aan beperkingen in de absorptiecapaciteit van het mondslijmvlies na sublinguale toediening.

Bij tweemaal daagse dosering wordt binnen 3 dagen ‘steady state’ bereikt. Over het geheel genomen is de steady-state-farmacokinetiek van asenapine vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij eenmalige dosering.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) werd een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine na een enkele dosis van 5 mg asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een variërende mate van nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie.

Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Ouderen

Bij oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar) is de blootstelling aan asenapine circa 30 % hoger dan bij jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten)

In een farmacokinetiekstudie waarbij niet-gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt, is bij het dosisniveau van 5 mg tweemaal daags de farmacokinetiek van asenapine bij adolescente patiënten (12 t/m 17 jaar) vergelijkbaar met de bij volwassenen waargenomen farmacokinetiek. Bij adolescenten resulteerde de dosis van 10 mg tweemaal daags niet in verhoogde blootstelling in vergelijking met 5 mg tweemaal daags.

In een tweede farmacokinetiekstudie waarbij gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt resulteerde de 10 mg tweemaal daagse dosis bij pediatrische patiënten (10 t/m 17 jaar) in een bij benadering dosisproportionele toename van de asenapineblootstelling vergeleken met de 5 mg tweemaal daagse dosis.

Geslacht

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat er geen aanwijzingen zijn voor geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van asenapine.

Ras

Bij een populatie-farmacokinetische analyse werden geen klinisch relevante rasgerelateerde effecten op de farmacokinetiek van asenapine vastgesteld.

Roken

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat roken, wat CYP1A2 induceert, geen effect heeft op de klaring van asenapine. Bij een speciaal hiervoor opgezet onderzoek had gelijktijdig roken tijdens toediening van een enkele sublinguale dosis van 5 mg geen effect op de farmacokinetiek van asenapine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Toxiciteitsonderzoeken bij de rat en de hond met herhaalde dosering lieten voornamelijk dosisbeperkende farmacologische effecten zien, zoals sedatie. Verder werden door prolactine gemedieerde effecten op borstklieren en stoornissen in de oestruscycli waargenomen. Bij honden resulteerden hoge orale doses in hepatotoxiciteit die niet werd waargenomen na chronische intraveneuze toediening. Asenapine vertoont enige affiniteit voor melanine-bevattende weefsels. Bij *in vitro*-onderzoek was echter geen sprake van fototoxiciteit. Daarnaast bracht histopathologisch onderzoek van de ogen van honden die chronisch met asenapine waren behandeld geen tekenen van oculaire toxiciteit aan het licht, wat de

afwezigheid van fototoxisch risico bevestigt. Asenapine bleek bij een reeks van testen niet genotoxisch te zijn. Bij subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd geen verhoogde tumorincidentie waargenomen. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Asenapine leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Bij reproductietoxicologische onderzoeken met ratten en konijnen werd embryotoxiciteit geconstateerd. Asenapine veroorzaakte lichte maternale toxiciteit en enige vertraging van de foetale skeletontwikkeling. Na orale toediening bij zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese, had asenapine een negatief effect op het lichaamsgewicht bij de hoge dosis van 15 mg.kg⁻¹ tweemaal daags. Bij deze dosis nam het foetale lichaamsgewicht af. Toen asenapine intraveneus bij zwangere konijnen werd toegediend, werden geen tekenen van embryotoxiciteit waargenomen. Bij ratten werd embryofoetale toxiciteit (toegenomen verlies na innesteling, afgenomen foetaal gewicht en vertraagde botvorming) waargenomen na orale of intraveneuze toediening tijdens organogenese of gedurende de gehele dracht. Onder de nakomelingen van vrouwtjesratten die tijdens zwangerschap en lactatie waren behandeld werd een verhoogde neonatale mortaliteit waargenomen. Uit een kruisvoedingsstudie werd geconcludeerd dat door asenapine geïnduceerde peri- en postnatale verliezen worden veroorzaakt door verzwakking van de jongen in plaats van door gewijzigd zooggedrag van de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Afpeelbare aluminium/aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 20, 60 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik per doosje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2010

Datum van laatste verlenging: 05 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Ronde, witte tot gebroken witte tabletten voor sublinguaal gebruik met de inscriptie '10' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sycrest is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire stoornis type I bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van Sycrest als monotherapie is 5 mg tweemaal daags. Eén dosis dient 's morgens te worden ingenomen en één dosis dient 's avonds te worden ingenomen. De dosis kan op basis van individuele klinische respons en tolerantie worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags, zie rubriek 5.1. Voor combinatietherapie wordt een startdosering van 5 mg tweemaal daags aangeraden. Afhankelijk van de klinische respons en tolerantie bij de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags.

Speciale populaties

Ouderen

Sycrest dient bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder. Beschikbare farmacokinetische gegevens zijn beschreven in rubriek 5.2.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. De mogelijkheid van verhoogde asenapineplasmaconcentraties kan niet worden uitgesloten bij sommige patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en voorzichtigheid wordt geadviseerd. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen. Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (leeftijd 10-17 jaar) met manische of gemengde episodes geassocieerd met bipolaire stoornis type 1, zijn een farmacokinetisch onderzoek en een kortdurend onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd. De veiligheid op lange termijn van Sycrest bij pediatrische patiënten is onderzocht in een 50 weken durende open-label, ongecontroleerde extensiestudie. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

De tablet dient pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moet worden ingenomen. De tablet mag alleen met droge handen worden vastgepakt. De tablet mag niet door de tabletverpakking worden gedrukt. De tabletverpakking mag niet worden kapot geknipt of gescheurd. Het gekleurde lipje dient te worden teruggepeld waarna de tablet er voorzichtig uitgehaald dient te worden. De tablet mag niet worden verpulverd.

Om optimale absorptie te garanderen moet de Sycrest tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong worden geplaatst en moet men deze volledig laten oplossen. De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen. Sycrest tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gekauwd of doorgeslikt. Na toediening dient gedurende 10 minuten niet te worden gegeten en gedronken. Sycrest moet als laatste worden ingenomen, wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling met Sycrest wordt niet geadviseerd voor patiënten, die deze toedieningsmethode niet kunnen opvolgen, omdat de biologische beschikbaarheid van asenapine na doorslikken laag is (< 2 % met een tabletformulering voor oraal gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose die worden behandeld met antipsychotica lopen een verhoogd risico op overlijden.

Sycrest is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met dementiegerelateerde psychose en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke patiëntengroep.

Maligne antipsychoticasyndroom

Bij gebruik van antipsychotica (waaronder asenapine) is melding gemaakt van het maligne antipsychoticasyndroom (NMS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, bewustzijnsveranderingen en verhoogde serumconcentraties creatinefosfokinase. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn.

Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die op NMS wijzen moet de behandeling met Sycrest worden stopgezet.

Insulten

Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van insulten gemeld tijdens behandeling met asenapine. Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een voorgeschiedenis van insulten hebben of die aandoeningen hebben die gepaard gaan met insulten.

Suïcide

De mogelijkheid van een zelfmoordpoging is inherent aan psychotische ziekten en bipolaire stoornis. Zorgvuldige controle van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende de therapie.

Orthostatische hypotensie

Asenapine kan met name aan het begin van de behandeling orthostatische hypotensie en syncope induceren, wat waarschijnlijk te wijten is aan de $\alpha 1$ -adrenerge antagonistische eigenschappen. Met name oudere patiënten hebben een risico om orthostatische hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.8). Bij klinische onderzoeken zijn incidentele gevallen van syncope gemeld tijdens behandeling met Sycrest. Sycrest dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten en bij patiënten waarvan bekend is dat ze lijden aan een cardiovasculaire ziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsafwijkingen), cerebrovasculaire ziekte of aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Tardieve dyskinesie

Geneesmiddelen met een antagonistische werking op de dopaminereceptor zijn in verband gebracht met de inductie van tardieve dyskinesie, die wordt gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van tardieve dyskinesie gemeld tijdens behandeling met asenapine. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als zich bij een patiënt die Sycrest gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Hyperprolactinemie

Bij sommige patiënten die met Sycrest werden behandeld zijn verhoogde prolactinespiegels waargenomen. Bij klinische onderzoeken werden weinig bijwerkingen gemeld die gerelateerd waren aan abnormale prolactinespiegels.

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante verlenging van het QT-interval en asenapine. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sycrest wordt voorgeschreven bij patiënten waarvan bekend is dat ze een cardiovasculaire ziekte of een familiegeschiedenis van QT-verlenging hebben, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan verwacht wordt dat ze het QT-interval verlengen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Tijdens behandeling met asenapine is incidenteel melding gemaakt van hyperglykemie of exacerbatie van reeds bestaande diabetes. Het beoordelen van de relatie tussen het gebruik van atypische antipsychotica en glucose-afwijkingen wordt bemoeilijkt door de mogelijkheid van een verhoogd achtergrond risico op diabetes mellitus bij patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis en de toenemende incidentie van diabetes mellitus in de algemene populatie. Bij diabetespatiënten en bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes mellitus is gepaste klinische controle aan te raden.

Dysfagie

Behandeling met antipsychotica is in verband gebracht met oesofageale dysmotiliteit en aspiratie. Bij met Sycrest behandelde patiënten zijn incidenteel gevallen van dysfagie gemeld.

Regeling van lichaamstemperatuur

Aan antipsychotica is toegeschreven dat ze het vermogen van het lichaam om de kerntemperatuur van het lichaam te verlagen, aantasten. Uit de klinische onderzoeken wordt geconcludeerd dat het gebruik van asenapine niet gepaard gaat met klinisch relevante ontregeling van de lichaamstemperatuur. Passende zorg wordt geadviseerd wanneer Sycrest wordt voorgeschreven aan patiënten, die condities zullen ervaren, die kunnen bijdragen aan een stijging van de centrale lichaamstemperatuur, bijv. zware training, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge werking of blootgesteld worden aan uitdroging.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling aan asenapine is 7 keer zo hoog bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij dergelijke patiënten.

Ziekte van Parkinson en dementie met Lewy-lichaampjes

Artsen moeten het risico afwegen tegen de voordelen wanneer zij Sycrest voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewy-lichaampjes (DLB), omdat beide groepen een verhoogd risico hebben op maligne antipsychoticasyndroom en ook een verhoogde gevoeligheid hebben voor antipsychotica. Manifestatie van deze verhoogde gevoeligheid kan inhouden: verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met frequent vallen, in aanvulling op extrapiramidale symptomen.

Vallen

Asenapine kan bijwerkingen zoals somnolentie, orthostatische hypotensie, duizeligheid en extrapiramidale symptomen veroorzaken, wat tot vallen kan leiden met fracturen of andere verwondingen tot gevolg. Patiënten met een risico op vallen moeten beoordeeld worden voordat asenapine voorgeschreven wordt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de primaire effecten van asenapine op het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.8) is voorzichtigheid geboden wanneer het middel in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden geen alcohol te gebruiken terwijl ze Sycrest gebruiken.

Potentieel van andere geneesmiddelen om Sycrest te beïnvloeden

Asenapine wordt voornamelijk geklaard via directe glucuronidering door UGT1A4 en oxidatief metabolisme door cytochroom P450 iso-enzymen (voornamelijk CYP1A2). Er is onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van remmers en een inductor van verschillende van deze enzymroutes op de farmacokinetiek van asenapine, met name van fluvoxamine (CYP1A2-remmer), paroxetine (CYP2D6-remmer), imipramine (CYP1A2/2C19/3A4-remmer), cimetidine (CYP3A4/2D6/1A2-remmer), carbamazepine (CYP3A4/1A2-inductor) en valproaat (UGT-remmer). Met uitzondering van fluvoxamine resulteerde geen van de reagerende geneesmiddelen in klinisch relevante wijzigingen in de farmacokinetiek van asenapine.

Tijdens toediening in combinatie met een enkele dosis asenapine 5 mg resulteerde fluvoxamine 25 mg tweemaal daags in een toename van 29 % in de AUC van asenapine. Naar verwachting zou de volledige therapeutische dosis van fluvoxamine een sterkere stijging van de plasmaconcentraties van asenapine teweegbrengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van asenapine en fluvoxamine.

Potentieel van Sycrest om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Vanwege het α 1-adrenerge antagonisme met een potentieel voor het induceren van orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4) kan Sycrest de effecten van bepaalde antihypertensiva versterken.

Asenapine kan het effect van levodopa en dopamine-agonisten antagoneren. Als deze combinatie nodig wordt geacht, dan dient de laagste effectieve dosis van elke behandeling te worden voorgeschreven.

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat asenapine een zwakke remmer is van CYP2D6. Klinische geneesmiddelinteractiestudies naar de effecten van CYP2D6-remming door asenapine leverden de volgende resultaten op:

- Na gelijktijdige toediening van dextromethorfan en asenapine bij gezonde proefpersonen werd de verhouding van dextro- en levorotatie isomeer (DX/LM) als marker van CYP2D6-activiteit gemeten. Behandeling met asenapine 5 mg tweemaal daags resulteerde in een fractionele afname van de DX/LM-ratio naar 0,43, wat indicatief is voor CYP2D6-remming. In hetzelfde onderzoek verlaagde behandeling met dagelijks 20 mg paroxetine de DX/LM-ratio naar 0,032.

- In een apart onderzoek had gelijktijdige toediening van een enkele dosis imipramine van 75 mg en een enkele dosis asenapine van 5 mg geen invloed op de plasmaconcentraties van de metaboliet desipramine (een CYP2D6-substraat).
- Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 20 mg paroxetine (een CYP2D6-substraat en -remmer) tijdens behandeling met 5 mg asenapine tweemaal daags bij 15 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een bijna 2-voudige toename van de blootstelling aan paroxetine.

In vivo-asenapine lijkt hooguit een zwakke remmer van CYP2D6 te zijn. Asenapine kan echter de remmende effecten van paroxetine op zijn eigen metabolisme versterken.

Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die zowel substraat als remmer van CYP2D6 zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Sycrest bij zwangere vrouwen. In dieronderzoeken was asenapine niet teratogeen. Bij dieronderzoeken zijn toxische effecten op de moeder en het embryo vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Sycrest), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis bij pasgeboren baby's. Pasgeboren baby's moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Sycrest mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met asenapine noodzakelijk maakt en alleen als het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Asenapine werd tijdens de lactatieperiode van ratten in de melk uitgescheiden. Het is niet bekend of asenapine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Sycrest.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen afname van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Asenapine kan slaperigheid en sedatie veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het rijden en het bedienen van machines, totdat ze vrij zeker zijn dat de Sycrest-therapie daar geen negatieve invloed op heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van asenapine gedurende klinische studies, waren somnolentie en angst. Ernstige overgevoelighedsreacties zijn gemeld. Andere ernstige bijwerkingen worden uitgebreider beschreven in rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De incidentie van de bijwerkingen die worden geassocieerd met asenapinetherapie, is hieronder in tabelvorm weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik.

Alle bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename Toegenomen eetlust	Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Angst				
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie	Dystonie Acathisie Dyskinesie Parkinsonisme Sedatie Duizeligheid Dysgeusie	Syncope Toeval Extrapiramidale stoornis Dysartrie Restless legs-syndroom	Neuroleptisch maligne syndroom	
Oogaandoeningen				Accommodatie stoornis	
Hartaandoeningen			Sinusbradycardie Bundeltakblok Verlengd QT-interval op ECG Sinustachycardie		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Longembolie	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Orale hypoesthesie Nausea Speekselhypersecretie	Gezwollen tong Dysfagie Glossodynie Orale paresthesie Orale slijmvlieslaesies (ulceraties, blaarvorming en ontsteking)		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanineamino-transferase			
Letsels, intoxicaties en verrichtings-					Vallen*

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
complicaties					
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierrigiditeit		Rabdomyolyse	
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal geneesmiddel-ontwennings-verschijnsel (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen			Seksuele disfunctie Amenorroe	Gynecomastie Galactorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats toornissen		Vermoeidheid			

* Zie rubriek 'Vallen' hieronder

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In klinische onderzoeken was de incidentie van extrapiramidale symptomen bij patiënten, die werden behandeld met asenapine, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (15,4 % versus 11,0 %).

De kortdurende (6 weken) schizofrenie-onderzoeken wijzen op een dosis-/responsrelatie voor acathisie bij met asenapine behandelde patiënten en voor parkinsonisme was sprake van een stijgende trend bij hogere doses.

Gebaseerd op een kleine farmacokinetiekstudie, leken pediatrie patiënten gevoeliger te zijn voor dystonie bij de startdosering met asenapine wanneer het schema voor een geleidelijke dosistitratie niet werd gevolgd (zie rubriek 5.2). De incidentie van dystonie in klinische studies bij kinderen met gebruik van geleidelijke dosistitratie was vergelijkbaar met de incidentie van dystonie in studies bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de gecombineerde kortdurende en langdurende onderzoeken bij volwassenen naar schizofrenie en bipolaire manie was de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht bij asenapine 0,8 kg. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-schizofrenie-onderzoeken met flexibele dosering was 5,3 % voor asenapine vergeleken met 2,3 % voor placebo. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-bipolaire manie-onderzoeken was 6,5 % voor asenapine vergeleken met 0,6 % voor placebo.

In een 3 weken durende, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie naar werkzaamheid en veiligheid met een vaste dosis bij pediatrie patiënten van 10 t/m 17 jaar met bipolaire stoornis type I, was de gemiddelde gewichtsverandering tussen uitgangswaarde en eindpunt bij placebo en tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 5 mg en 10 mg, respectievelijk 0,48, 1,72, 1,62 en 1,44 kg. Het percentage patiënten met een klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename op dag 21 versus uitgangswaarde) bedroeg 14,1 % bij tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 8,9 % bij tweemaal daags asenapine 5 mg en 9,2 % bij tweemaal daags asenapine 10 mg, vergeleken met 1,1 % bij placebo. In de langetermijn-extensiestudie (50 weken), ervoeren in totaal 34,8 % van de patiënten een

klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt). De totale gemiddelde (SD) gewichtstoename bij het eindpunt van de studie was 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische hypotensie

De incidentie van orthostatische hypotensie bij oudere proefpersonen was 4,1 % vergeleken met 0,3 % in de gecombineerde fase 2/3 onderzoekspopulaties.

Vallen

Vallen kan gebeuren als gevolg van een of meer bijwerkingen zoals de volgende: somnolentie, orthostatische hypotensie, duizeligheid, extrapiramidale symptomen.

Leverenzymen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminases, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) zijn vaak gezien, vooral bij vroege behandeling.

Andere bevindingen

Cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten, die werden behandeld met asenapine maar er is geen bewijs voor enige overmatige incidentie boven de normale verwachtingen voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar.

Asenapine heeft anesthesische eigenschappen. Orale hypo-esthesie en orale paresthesie kunnen direct na toediening optreden en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 uur.

Tijdens postmarketinggebruik zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die werden behandeld met asenapine, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, een gezwollen tong en keel (faryngeaal oedeem).

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische bipolaire en schizofreniestudies waren vergelijkbaar met de bijwerkingen gezien in de volwassen bipolaire en schizofreniestudies. De vaakst gemelde bijwerkingen (≥ 5 % en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) bij pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I waren somnolentie, sedatie, duizeligheid, dysgeusie, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, misselijkheid, toegenomen eetlust, vermoeidheid en gewichtstoename (zie *Gewichtstoename* hierboven).

De vaakst voorkomende bijwerkingen (bij ≥ 5 % van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) die gemeld zijn bij pediatrische schizofreniepatiënten waren somnolentie, sedatie, acathisie, duizeligheid en orale hypo-esthesie. De incidentie van patiënten met ≥ 7 % gewichtstoename (bij eindpunt versus uitgangswaarde) was statistisch significant hoger bij Sycrest 2,5 mg tweemaal daags (9,5 %) en Sycrest 5 mg tweemaal daags (13,1 %) vergeleken met placebo (3,1 %).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens het asenapineprogramma werden weinig gevallen van overdosering gemeld. De gemelde geschatte doses lagen tussen 15 en 400 mg. In de meeste gevallen was niet duidelijk of asenapine sublinguaal was ingenomen. Behandelingsgerelateerde ongewenste reacties omvatten agitatie en verwardheid, acathisie, orofaciale dystonie, sedatie en asymptomatische ECG-bevindingen (bradycardie, supraventriculaire complexen, intraventriculaire geleidingsvertraging).

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Sycrest. Er is geen specifiek antidotum voor Sycrest. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen. Om mogelijke aritmieën op te sporen is cardiovasculaire monitoring nodig en de behandeling van overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende therapie, handhaving van adequate luchtwegoxygenatie en -ventilatie, en behandeling van symptomen. Hypotensie en circulatiecollaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen (epinefrine en dopamine dienen niet te worden gebruikt, aangezien bètastimulatie hypotensie kan verergeren in het geval van door Sycrest geïnduceerde alfablokkade). In geval van ernstige extrapiramidale symptomen, dienen anticholinergica te worden toegediend. Nauwlettend medisch toezicht en nauwlettende controle zijn nodig totdat de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, antipsychotica, ATC-code: N05AH05

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van asenapine is niet volledig begrepen. Op basis van de receptorfarmacologie wordt echter verondersteld dat de werkzaamheid van asenapine berust op een combinatie van antagonistische activiteit bij D2- en 5-HT_{2A}-receptoren. Activiteiten bij andere receptoren, bijv. 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃-, en α ₂-adrenerge receptoren, kunnen eveneens bijdragen aan de klinische effecten van asenapine.

Farmacodynamische effecten

Asenapine laat een hoge affiniteit zien voor serotonine 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₅-, 5-HT₆-, en 5-HT₇- receptoren, dopamine D₂-, D₃-, D₄-, en D₁- receptoren, α ₁- en α ₂-adrenerge receptoren, en histamine H₁- receptoren, en een matige affiniteit voor H₂- receptoren. In *in vitro*-assays werkt asenapine als een antagonist op deze receptoren. Asenapine heeft geen noemenswaardige affiniteit voor muscarine cholinerge receptoren.

Klinische werkzaamheid

Klinische werkzaamheid bij bipolaire stoornis type I

De werkzaamheid van asenapine bij de behandeling van een DSM-IV manische of gemengde episode van een bipolaire stoornis type 1 met of zonder psychotische karakteristieken is beoordeeld in twee vergelijkbaar opgezette, 3 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, met flexibele dosering, placebo- en actiefgecontroleerde (olanzapine) monotherapie-onderzoeken, onder respectievelijk 488 en 489 patiënten. Alle patiënten voldeden aan de diagnostische criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition' (DSM-IV) ten aanzien van de criteria voor bipolaire stoornis type I, huidige manische- (DSM-IV 296.4x), of gemengde-episoden (DSM-IV 296.6x) en bij screening en als uitgangswaarde hadden zij een score van ≥ 20 op de 'Young Mania Rating Scale' (Y-MRS). Patiënten met '*rapid cycling*' werden uitgesloten van deze studies. Asenapine liet een superieure werkzaamheid zien ten opzichte van placebo bij de reductie van manische symptomen gedurende 3 weken. Gebruikmakend van LOCF analyse zijn de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS als volgt: -11,5 [-13,0; -10,0] voor asenapine versus -7,8 [-10,0; -5,6] voor placebo en -10,8 [-12,3; -9,3] voor asenapine versus -5,5 [-7,5; -3,5] voor placebo.

Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien.

De patiënten die deelnamen aan de twee belangrijke 3 weken durende onderzoeken werden verder onderzocht gedurende een 9 weken durend verlengd onderzoek. In dit onderzoek werd aangetoond dat het effect tijdens de episode na 12 weken gerandomiseerde behandeling behouden bleef.

In een 3 weken durende, dubbelblinde, vaste dosering, parallelgroep, placebogecontroleerde studie bij patiënten met een bipolaire stoornis type I die een acute manische of gemengde episode doormaakten, met daarin 367 patiënten van wie 126 placebo, 122 tweemaal daags asenapine 5 mg en 119 tweemaal daags asenapine 10 mg kregen, werd de primaire werkzaamheidshypothese bevestigd. Beide doses asenapine (5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags) waren superieur aan placebo en lieten een statistisch significante verbetering zien in verandering van de Y-MRS totale score op dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo. Gebaseerd op een LOCF (last observation carried forward) analyse met alle behandelde patiënten, was het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten (Least Square) verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 5 mg tweemaal daags en placebo -3,1 punten (95 % BI [-5,7; -0,5]; p-waarde = 0,0183). Het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 10 mg tweemaal daags en placebo was -3,0 punten (95 % BI [-5,6; -0,4]; p-waarde = 0,0244). Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien. In deze gecontroleerde kortetermijnstudie met vaste dosering werd geen bewijs van extra voordeel gevonden voor 10 mg tweemaal daags vergeleken met 5 mg tweemaal daags.

Bij een 12 weken durend placebo-gecontroleerd onderzoek onder 326 patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis type I, met of zonder psychotische kenmerken, die deels niet reageerden op monotherapie met lithium of valproaat gedurende 2 weken bij therapeutische serumspiegels, resulteerde de toevoeging van asenapine als adjuvante therapie in superieure werkzaamheid t.o.v. monotherapie met lithium of valproaat in week 3 (gebruik makend van LOCF analyse waren de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS -10,3 [-11,9; -8,8] voor asenapine en -7,9 [-9,4; -6,4] voor placebo) en op week 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] voor asenapine en -9,3 [-11,8; -7,6] voor placebo) in de afname van manische symptomen.

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Sycrest werd onderzocht bij 403 pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I, die deelnamen aan een enkelvoudig, 3 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek, waarbij 302 patiënten een vaste dosis Sycrest kregen, variërend van 2,5 mg tot 10 mg tweemaal daags. Studieresultaten lieten bij alle drie de Sycrest-doses statistisch significante superioriteit zien in de verbetering van de totale score op de Young Mania Rating Scale (YMRS), gemeten als de verandering van uitgangswaarde tot dag 21, vergeleken met placebo. Langetermijn-werkzaamheid kon niet worden vastgesteld in een 50 weken durende, ongecontroleerde, open-label extensiestudie. De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische studies waren over het algemeen vergelijkbaar met die gezien in studies bij volwassenen. Echter, bijwerkingen van de behandeling die te maken hebben met gewichtstoename en het plasmalipidenprofiel leken groter dan die gezien in de studies bij volwassenen.

De werkzaamheid van Sycrest werd niet aangetoond in een 8 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met vaste dosis bij 306 adolescente schizofreniepatiënten in de leeftijd van 12-17 jaar bij doses van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags.

Studies met Sycrest bij kinderen zijn uitgevoerd met ‘gearomatiseerde’ tabletten voor sublinguaal gebruik. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sycrest in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na sublinguale toediening wordt asenapine snel opgenomen en worden binnen 0,5 tot 1,5 uur maximale plasmaconcentraties bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine voor sublinguaal gebruik bij 5 mg is 35 %. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine na inslikken is laag (< 2 % bij een orale tabletformulering). De inname van water enkele (2 of 5) minuten na toediening van asenapine resulteerde in een (respectievelijk 19 % en 10 %) verminderde blootstelling aan asenapine. Daarom dient gedurende 10 minuten na toediening niet te worden gegeten of gedronken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Asenapine wordt snel gedistribueerd en heeft een groot distributievolume (circa 20-25 l/kg), wat wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. Asenapine wordt in hoge mate gebonden (95 %) aan plasma-eiwitten, waaronder albumine en α 1-zuurglycoproteïne.

Biotransformatie

Asenapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste metabole routes voor asenapine zijn directe glucuronidering (gemedieerd door UGT1A4) en door cytochroom P450 (voornamelijk CYP1A2, met een bijdrage van 2D6 en 3A4) gemedieerde oxidatie en demethylering. In een *in vivo*-onderzoek onder mensen met radioactief gelabelde asenapine, was de voornaamste geneesmiddelgerelateerde entiteit in plasma asenapine N⁺-glucuronide; andere entiteiten waren N-desmethylassenapine, N-desmethylassenapine N-carbamoyl glucuronide, en onveranderde asenapine in kleinere hoeveelheden. De activiteit van Sycrest is voornamelijk toe te schrijven aan de moederverbinding.

Asenapine is een zwakke remmer van CYP2D6. Asenapine veroorzaakt geen inductie van CYP1A2- of CYP3A4-activiteiten bij gekweekte menselijke hepatocyten. Gelijktijdige toediening van asenapine en bekende remmers, inductoren of substraten van deze metabole routes is onderzocht in een aantal studies naar geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Asenapine is een verbinding met een hoge klaring, met een klaring na intraveneuze toediening van 52 l/uur. Bij een massabalansonderzoek werd het merendeel van de radioactieve dosis teruggevonden in urine (ongeveer 50 %) en feces (ongeveer 40 %), waarbij slechts een kleine hoeveelheid werd uitgescheiden in de feces (5-16 %) als onveranderde verbinding. Na een eerste snellere distributiefase is de terminale halfwaardetijd van asenapine circa 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Verhoging van de dosis van 5 tot 10 mg tweemaal daags (een tweevoudige verhoging) resulteert in minder dan lineaire (1,7 keer) toename van zowel de mate van blootstelling als de maximale concentratie. De minder dan dosisproportionele toename van C_{max} en AUC kan worden toegeschreven aan beperkingen in de absorptiecapaciteit van het mondslijmvlies na sublinguale toediening.

Bij tweemaal daagse dosering wordt binnen 3 dagen 'steady state' bereikt. Over het geheel genomen is de steady-state-farmacokinetiek van asenapine vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij eenmalige dosering.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A) of een matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) werd een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine na een enkele dosis van 5 mg asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een variërende mate van nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie.

Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Ouderen

Bij oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar) is de blootstelling aan asenapine circa 30 % hoger dan bij jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten)

In een farmacokinetiekstudie waarbij niet-gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt, is bij het dosisniveau van 5 mg tweemaal daags de farmacokinetiek van asenapine bij adolescente patiënten (12 t/m 17 jaar) vergelijkbaar met de bij volwassenen waargenomen farmacokinetiek. Bij adolescenten resulteerde de dosis van 10 mg tweemaal daags niet in verhoogde blootstelling in vergelijking met 5 mg tweemaal daags.

In een tweede farmacokinetiekstudie waarbij gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt resulteerde de 10 mg tweemaal daagse dosis bij pediatrische patiënten (10 t/m 17 jaar) in een bij benadering dosisproportionele toename van de asenapineblootstelling vergeleken met de 5 mg tweemaal daagse dosis.

Geslacht

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat er geen aanwijzingen zijn voor geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van asenapine.

Ras

Bij een populatie-farmacokinetische analyse werden geen klinisch relevante rasgerelateerde effecten op de farmacokinetiek van asenapine vastgesteld.

Roken

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat roken, wat CYP1A2 induceert, geen effect heeft op de klaring van asenapine. Bij een speciaal hiervoor opgezet onderzoek had gelijktijdig roken tijdens toediening van een enkele sublinguale dosis van 5 mg geen effect op de farmacokinetiek van asenapine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Toxiciteitsonderzoeken bij de rat en de hond met herhaalde dosering lieten voornamelijk dosisbeperkende farmacologische effecten zien, zoals sedatie. Verder werden door prolactine gemedieerde effecten op borstklieren en stoornissen in de oestruscyclus waargenomen. Bij honden resulteerden hoge orale doses in hepatotoxiciteit die niet werd waargenomen na chronische intraveneuze toediening. Asenapine vertoont enige affiniteit voor melanine-bevattende weefsels. Bij *in vitro*-onderzoek was echter geen sprake van fototoxiciteit. Daarnaast bracht histopathologisch onderzoek van de ogen van honden die chronisch met asenapine waren behandeld geen tekenen van oculaire toxiciteit aan het licht, wat de afwezigheid van fototoxisch risico bevestigt. Asenapine bleek bij een reeks van testen niet genotoxisch te zijn. Bij subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd geen verhoogde tumorincidentie waargenomen. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Asenapine leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Bij reproductietoxicologische onderzoeken met ratten en konijnen werd embryotoxiciteit geconstateerd. Asenapine veroorzaakte lichte maternale toxiciteit en enige vertraging van de foetale

skeletontwikkeling. Na orale toediening bij zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese, had asenapine een negatief effect op het lichaamsgewicht bij de hoge dosis van 15 mg.kg⁻¹ tweemaal daags. Bij deze dosis nam het foetale lichaamsgewicht af. Toen asenapine intraveneus bij zwangere konijnen werd toegediend, werden geen tekenen van embryotoxiciteit waargenomen. Bij ratten werd embryofoetale toxiciteit (toegenomen verlies na innesteling, afgenomen foetaal gewicht en vertraagde botvorming) waargenomen na orale of intraveneuze toediening tijdens organogenese of gedurende de gehele dracht. Onder de nakomelingen van vrouwtjesratten die tijdens zwangerschap en lactatie waren behandeld werd een verhoogde neonatale mortaliteit waargenomen. Uit een kruisvoedingsstudie werd geconcludeerd dat door asenapine geïnduceerde peri- en postnatale verliezen worden veroorzaakt door verzwakking van de jongen in plaats van door gewijzigd zooggedrag van de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Afpeelbare aluminium/aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 20, 60 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik per doosje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2010

Datum van laatste verlenging: 05 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (5 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sycrest 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
asenapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten voor sublinguaal gebruik
60 tabletten voor sublinguaal gebruik
100 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Afpelbare blister. Niet verpulveren, op kauwen of doorslikken.
Houd de tablet onder uw tong totdat deze oplost.
Na inname van de tablet gedurende 10 minuten niet eten of drinken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/640/001 20 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/10/640/002 60 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/10/640/003 100 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sycrest 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (5 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
asenapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING (10 mg)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sycrest 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
asenapine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

20 tabletten voor sublinguaal gebruik
60 tabletten voor sublinguaal gebruik
100 tabletten voor sublinguaal gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Sublinguaal gebruik.
Afpelbare blister. Niet verpulveren, op kauwen of doorslikken.
Houd de tablet onder uw tong totdat deze oplost.
Na inname van de tablet gedurende 10 minuten niet eten of drinken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/10/640/004 20 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/10/640/005 60 tabletten voor sublinguaal gebruik
EU/1/10/640/006 100 tabletten voor sublinguaal gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

sycrest 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (10 mg)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik
asenapine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Sycrest 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik Sycrest 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik asenapine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Sycrest en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Sycrest en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Sycrest bevat de werkzame stof asenapine. Dit geneesmiddel behoort tot een groep geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. Sycrest wordt gebruikt voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes in verband met bipolaire stoornis type I bij volwassenen. Antipsychotica beïnvloeden de chemische stoffen die communicatie tussen zenuwcellen mogelijk maken (neurotransmitters). Ziekten die de hersenen beïnvloeden, zoals bipolaire stoornis type I, kunnen worden veroorzaakt doordat bepaalde chemische stoffen in de hersenen (zoals dopamine en serotonine) uit balans zijn en deze onbalans kan leiden tot een aantal van de verschijnselen die u mogelijk ervaart. Hoe dit geneesmiddel precies werkt is niet bekend. Er wordt echter aangenomen dat het middel de balans tussen deze chemische stoffen herstelt.

Manische episodes in verband met bipolaire stoornis type I is een aandoening met verschijnselen zoals zich fantastisch ('high') voelen, een overmaat aan energie hebben, veel minder slaap dan normaal nodig hebben, zeer snel praten met elkaar snel opvolgende ideeën en soms ernstige prikkelbaarheid.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van Sycrest bij oudere patiënten met dementie. Oudere patiënten met dementie die worden behandeld met vergelijkbare soorten geneesmiddelen kunnen echter een verhoogd risico hebben op een beroerte of op overlijden. Sycrest is niet goedgekeurd voor de behandeling van oudere patiënten met dementie en wordt voor deze specifieke patiëntengroep niet aangeraden.

Sycrest kan een lage bloeddruk veroorzaken. In de beginfase van de behandeling kunnen sommige mensen flauwvallen, met name wanneer ze vanuit liggende of zittende positie opstaan. Dit zal meestal

vanzelf overgaan, maar als dit niet zo is moet u het aan uw arts vertellen. Het kan zijn dat uw dosering aangepast moet worden.

Asenapine kan slaperigheid, plotselinge verlaging van de bloeddruk bij het opstaan, duizeligheid en veranderingen in uw vermogen om te bewegen en evenwicht te houden veroorzaken. Dit kan leiden tot vallen met als gevolg botbreuken of andere verwondingen. Patiënten met een risico op vallen moeten beoordeeld worden voordat asenapine voorgeschreven wordt.

Vertel het uw arts onmiddellijk wanneer u het volgende ervaart

- onwillekeurige ritmische bewegingen van tong, mond en gezicht. Het kan dan nodig zijn te stoppen met Sycrest.
- koorts, ernstige spierstijfheid, zweten of een verlaagd bewustzijnsniveau (een stoornis ‘maligne antipsychoticasyndroom’ genoemd). Direct medisch handelen kan noodzakelijk zijn.

Vraag het voordat u Sycrest gebruikt na bij uw arts of apotheker:

- wanneer bij u ooit een aandoening is vastgesteld met verschijnselen als hoge lichaamstemperatuur en spierstijfheid (ook bekend als het maligne antipsychoticasyndroom)
- wanneer u ooit abnormale bewegingen van de tong of het gezicht heeft waargenomen (tardieve dyskinesie). U moet beseffen dat deze aandoeningen allebei kunnen worden veroorzaakt door dit soort geneesmiddelen
- wanneer u een hartziekte heeft of hiervoor een behandeling krijgt die ervoor zorgt dat u een verhoogde kans heeft op lage bloeddruk
- wanneer u diabetes heeft of hierop een verhoogde kans heeft
- wanneer u de ziekte van Parkinson of dementie heeft
- wanneer u epilepsie (insulten, toevallen) heeft
- wanneer u slikproblemen (dysfagie) heeft
- wanneer u ernstige leverproblemen heeft. Als dit zo is, moet u geen Sycrest gebruiken
- wanneer u moeite heeft om de temperatuur van uw lichaam onder controle te houden
- wanneer u zelfmoordgedachten heeft.
- wanneer u een uitzonderlijk hoog prolactinegehalte in uw bloed heeft (hyperprolactinemie)

Vertel het beslist aan uw arts wanneer u een of meer van deze aandoeningen heeft. Het kan namelijk zijn dat hij/zij dan uw dosis wil aanpassen of u een tijdje onder controle wil houden. Neem ook onmiddellijk contact op met uw arts als een of meer van deze aandoeningen ontstaat/ontstaan of verergert/verergeren tijdens het gebruik van Sycrest.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Sycrest wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Sycrest nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen het effect van Sycrest verminderen of versterken.

Neem Sycrest als laatste in, wanneer u naast Sycrest andere geneesmiddelen gebruikt.

Vertel het uw arts als u antidepressiva (met name fluvoxamine, paroxetine of fluoxetine) gebruikt. Het kan nodig zijn om uw dosis Sycrest of antidepressiva te veranderen.

Vertel het uw arts wanneer u geneesmiddelen voor de ziekte van Parkinson (zoals levodopa) gebruikt omdat dit geneesmiddel deze middelen minder werkzaam kan maken.

Omdat Sycrest voornamelijk op de hersenen inwerkt kan, door andere geneesmiddelen (of alcohol) die op de hersenen inwerken, verstoring plaatsvinden door een versterkt effect op de hersenfunctie.

Omdat Sycrest de bloeddruk kan verlagen, moet worden opgepast wanneer Sycrest samen wordt gebruikt met bloeddrukverlagende geneesmiddelen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Na inname van dit geneesmiddel gedurende 10 minuten niet eten of drinken.

Vermijd het drinken van alcohol wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Sycrest niet als u zwanger bent, tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen. Als u dit geneesmiddel gebruikt en zwanger raakt of zwanger wilt worden, vraag uw arts dan zo snel mogelijk of u kunt doorgaan met het gebruik van Sycrest.

De volgende verschijnselen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Sycrest in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze verschijnselen, neem dan contact op met uw arts.

Geef geen borstvoeding als u Sycrest gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sycrest kan slaperigheid of sufheid (sedatie) veroorzaken. Zorg er daarom voor dat u zeker weet dat uw concentratie en alertheid niet zijn verminderd voordat u gaat rijden of machines gebruikt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

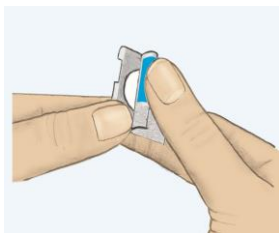
De aanbevolen dosering is tweemaal daags een tablet voor sublinguaal gebruik (voor gebruik onder de tong) van 5 mg of 10 mg. Eén dosis moet 's morgens worden ingenomen en één dosis moet 's avonds worden ingenomen.

Instructies voor gebruik

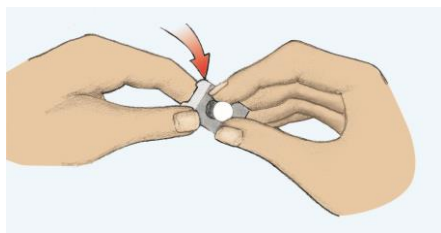
Sycrest is voor sublinguaal gebruik.

Sycrest wordt niet geadviseerd wanneer u de tablet niet kunt innemen zoals hieronder beschreven. Als u dit geneesmiddel niet kunt innemen zoals hieronder beschreven, dan kan de behandeling voor u niet doeltreffend zijn.

- Verwijder een tablet voor sublinguaal gebruik pas uit de blisterverpakking op het moment dat u deze gaat innemen.
- Raak de tablet alleen met droge handen aan.
- Duw de tablet niet door de blisterverpakking heen. Knip of scheur de blisterverpakking niet kapot.
- Pel het gekleurde lipje terug (afbeelding 1).
- Neem de tablet voorzichtig uit de verpakking (afbeelding 2). U mag de tablet niet verpulveren.
- Om ervoor te zorgen dat de tablet optimaal wordt opgenomen, plaatst u deze onder de tong en wacht u totdat deze volledig is opgelost (afbeelding 3). De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen.
- Slik de tablet niet door en kauw er niet op.
- Na inname van de tablet gedurende 10 minuten niet eten of drinken.



Afbeelding 1



Afbeelding 2



Afbeelding 3

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel Sycrest heeft gebruikt, neem dan direct contact op met een arts. Houd het geneesmiddeldoosje bij u. In geval van een overdosis kunt u zich slaperig of moe voelen, abnormale lichaamsbewegingen hebben, problemen hebben met staan en lopen, zich duizelig voelen door lage bloeddruk of u kunt zich opgewonden en verward voelen.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u een dosis heeft gemist, neem dan uw volgende dosis zoals u gewend bent. Neem contact op met uw arts of apotheker als u twee of meer doses heeft gemist.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u stopt met het gebruik van Sycrest zullen de effecten van dit geneesmiddel verdwijnen. Tenzij uw arts zegt dat u dit moet doen, mag u niet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel. Anders kunnen namelijk uw verschijnselen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen zijn gemeld met dit geneesmiddel. Zoek direct medische hulp als u een van de volgende verschijnselen krijgt:

- allergische reacties (meestal een combinatie van effecten zoals moeite met ademen of slikken, gezwollen gezicht, lippen, tong of keel, huiduitslag, jeuk en versnelde hartslag)
- plotselinge verhoging van lichaamstemperatuur, met zweten, snelle hartslag, ernstige spierstijfheid, verwardheid en een wisselende bloeddruk die tot een coma kan leiden
- convulsies, insulten of toevallen
- flauwvallen
- vallen, wat kan gebeuren als gevolg van een of meer bijwerkingen zoals: slaperigheid, plotselinge verlaging van de bloeddruk bij het opstaan, duizeligheid en veranderingen in uw vermogen om te bewegen en evenwicht te houden

Vertel het uw arts direct als u:

- verschijnselen heeft van een verhoogd bloedsuikergehalte zoals overmatige dorst, honger of meer plassen dan normaal, zwakte of begin van verslechtering van diabetes
- wormachtige bewegingen maakt met de tong of andere ongecontroleerde bewegingen van de tong, mond of wangen wat zich kan uitbreiden naar armen en benen

Andere bijwerkingen gemeld bij dit geneesmiddel zijn:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- angst
- slaperigheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- gewichtstoename
- toegenomen eetlust
- langzame of aanhoudende spiersamentrekking
- rusteloosheid
- onwillekeurige spiersamentrekkingen
- langzame bewegingen, trillen (tremor)
- sufheid (sedatie)
- duizeligheid
- misselijkheid
- smaakverandering
- verdoofd gevoel van de tong of in de mond
- meer speeksel (kwijlen)
- spierspanning
- vermoeidheid
- toename van de hoeveelheid levereiwitten.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- abnormale spierbewegingen: een verzameling verschijnselen bekend als extrapiramidale symptomen (EPS) waaronder een of meer van de volgende verschijnselen: abnormale bewegingen van spieren, tong of kaak, langzame of aanhoudende spiersamentrekkingen, spierspasmen, tremoren (trillen), abnormale bewegingen van de ogen, onwillekeurige spiersamentrekkingen, langzame bewegingen of rusteloosheid
- vervelend gevoel in de benen ('restless legs-syndroom' genoemd)
- spraakproblemen
- abnormaal langzame of snelle hartslag
- middenhartblokkade
- abnormaal elektrocardiogram (verlenging van het QT-interval)
- lage bloeddruk bij opstaan
- lage bloeddruk
- tintelingen van de tong of in de mond
- gezwollen of pijnlijke tong
- moeite met slikken
- zweertjes, pijn, roodheid, zwelling en blaren in de mond
- seksuele disfunctie
- gebrek aan regelmatige menstruatiecycli.

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- veranderingen in het aantal witte bloedcellen
- moeite om met de ogen scherp te stellen
- bloedstolsels in bloedvaten naar de longen, leidend tot pijn op de borst en moeite met ademen
- spierziekte die zich uit als onverklaarbare pijnen
- borstvergroting bij mannen
- lekken van melk of vloeistof uit de borst.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is asenapine.
- Elke Sycrest 5 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg asenapine.
- Elke Sycrest 10 mg tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg asenapine.
- De exacte hoeveelheid is aangegeven op uw Sycrest-tabletverpakking.
- De andere stoffen in dit middel zijn gelatine en mannitol (E421).

Hoe ziet Sycrest eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De tabletten voor sublinguaal gebruik van 5 mg zijn ronde witte tot gebroken witte tabletten die aan één kant met '5' zijn gemerkt.

De tabletten voor sublinguaal gebruik van 10 mg zijn ronde witte tot gebroken witte tabletten die aan één kant met '10' zijn gemerkt.

De tabletten voor sublinguaal gebruik worden geleverd in afpelbare blisterverpakkingen die elk 10 tabletten bevatten. Verpakkingen kunnen 20, 60 of 100 tabletten bevatten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

Ελλάδα
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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.