

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sycrest 5 mg sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 5 mg asenapin (som maleat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Rund, hvit til nesten hvit, sublingvaltablett merket med "5" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sycrest er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder assosiert med bipolar I lidelse hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose for Sycrest som monoterapi er 5 mg to ganger daglig. Én dose skal tas om morgenen og én dose skal tas om kvelden. Dosen kan økes til 10 mg to ganger daglig basert på individuell klinisk respons og toleranse. Se pkt. 5.1. Ved kombinasjonsbehandling er anbefalt startdose 5 mg to ganger daglig. Basert på klinisk respons og toleranse hos den individuelle pasient kan dosen økes til 10 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Forsiktighet må utvises ved bruk av Sycrest hos eldre. Begrensede data på effekt ved bruk hos pasienter over 65 år er tilgjengelig. Tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring ved bruk av asenapin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som har en kreatininclearance på under 15 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Muligheten for forhøyede plasmanivåer av asenapin kan ikke utelukkes hos enkelte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og forsiktighet anbefales. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), ble det sett en sjudobbelt økning av asenapineksponering. Sycrest anbefales derfor ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk studie og en korttids-studie på effekt og sikkerhet ble utført i en pediatrisk populasjon (alder 10-17 år) med maniske eller blandede episoder assosiert med bipolar I lidelse. Sikkerhet ved bruk over lang tid hos denne populasjonen ble studert i en 50-ukers, åpen, ukontrollert

forlengelsesstudie. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Tabletten skal ikke fjernes fra blisterpakningen inntil rett før administrering. Benytt tørre hender ved berøring av tabletten. Tabletten skal ikke trykkes gjennom tablettpakningen. Tablettpakningen skal ikke kuttes eller rives. Den fargede fliken dras bakover og tabletten fjernes forsiktig. Tabletten skal ikke knuses.

For å sikre optimal absorpsjon skal Sycrest sublingvaltablett legges under tungen til den er fullstendig oppløst. Tabletten oppløses i spytt i løpet av sekunder. Sycrest sublingvaltabletter skal ikke tygges eller svelges. Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter administrering.

Når Sycrest tas i kombinasjon med andre legemidler, bør Sycrest tas sist.

Behandling med Sycrest er ikke anbefalt hos pasienter som ikke klarer å etterleve denne administrasjonsmåten, fordi biotilgjengeligheten av asenapin er lav ved svelging (< 2 % for en oral tablettformulering).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Eldre pasienter med demensrelatert psykose som blir behandlet med antipsykotika har økt risiko for død.

Sycrest er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og er ikke anbefalt til bruk i denne bestemte pasientgruppen.

Nevroleptisk malignt syndrom

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS), som kjennetegnes ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og forhøyede nivåer av kreatinfosfokinase, er rapportert med antipsykotika, inklusive asenapin. Andre kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt.

Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer NMS, skal Sycrest seponeres.

Kramper

I kliniske studier ble det av og til rapportert om tilfeller av kramper under behandling med asenapin. Sycrest bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt sykdom med krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper.

Selv mord

Muligheten for selvmordsforsøk er knyttet til psykotiske sykdommer og bipolar lidelse, og nøye overvåking av høyrisikopasienter skal følge behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Asenapin kan indusere ortostatisk hypotensjon og synkope, spesielt tidlig i behandlingen. Dette gjenspeiler trolig dens alfa1-adrenerge antagonistiske egenskaper. Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble tilfeller av synkope av og til rapportert under behandling med Sycrest. Sycrest bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter og hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi,

ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som predisponerer pasienten for hypotensjon (f.eks dehydrering og hypovolemi).

Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptor-antagonistiske egenskaper er knyttet til induksjon av tardive dyskinesier som kjennetegnes ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, hovedsakelig av tungen og/eller ansiktet. I kliniske studier ble tilfeller av tardive dyskinesier av og til rapportert under behandling med asenapin. Begynnende ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardiv dyskinesi. Dersom tegn eller symptomer på tardive dyskinesier oppstår hos en pasient som får Sycrest, bør seponering av behandlingen overveies.

Hyperprolaktinemi

Økte nivåer av prolaktin ble observert hos noen pasienter som fikk Sycrest. I kliniske studier ble få bivirkninger relatert til unormale prolaktinnivåer rapportert.

QT intervall

Klinisk relevante QT-forlengelser synes ikke å være forbundet med asenapin. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Sycrest til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller QT-forlengelse i familieanamnesen, og ved samtidig bruk av andre legemidler som kan tenkes å forlenge QT-intervallet.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes har av og til vært rapportert under behandling med asenapin. På grunn av den mulige økte risikoen for diabetes mellitus hos pasienter med schizofreni eller bipolar lidelse og den økende forekomsten av diabetes mellitus i befolkningen generelt, kompliseres bedømmelsen av sammenhengen mellom bruken av atypiske antipsykotika og unormalt blodsukker. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales hos diabetespasienter og hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle diabetes mellitus.

Dysfagi

Dysmotilitet av øsofagus og aspirasjon er blitt forbundet med antipsykotikabehandling. Tilfeller av dysfagi ble av og til rapportert hos pasienter behandlet med Sycrest.

Regulering av kroppstemperatur

Forstyrrelser i kroppens evne til å redusere kroppens kjernetemperatur er blitt tilskrevet antipsykotiske legemidler. Fra kliniske studier er det konkludert med at klinisk relevante feilreguleringer av kroppstemperatur ikke ser ut til å være forbundet med asenapin. Egnert påpasselighet anbefales ved forskrivning av Sycrest til pasienter som vil oppleve forhold som kan føre til en økning i kroppstemperatur, f.eks. ved å trene iherdig, utsettes for ekstrem varme, ved samtidig behandling med legemidler med antikolinerg aktivitet eller være dehydrert.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) økes eksponeringen for asenapin sjudobbelte. Sycrest er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy legemer

Leger må vurdere risikoene opp mot fordelene ved forskrivning av Sycrest til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy legemer (DLB) ettersom begge gruppene kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom i tillegg til en økt følsomhet for antipsykotika. Den økte følsomheten kan manifesteres som forvirring, redusert sensitivitet, postural ustabilitet med hyppige fall samt ekstrapyramidale symptomer.

Fall

Asenapin kan forårsake bivirkninger slik som søvnighet, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet og ekstrapyramidale symptomer, noe som kan føre til fall og, som følge av dette, frakturer eller andre skader. Pasienter med en risiko for fall bør vurderes før forskrivning av asenapin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de primære effektene til asenapin på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør forsiktighet utvises når asenapin tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler. Pasienter bør anbefales å unngå alkohol mens de behandles med Sycrest.

Andre legemidlers potensial for å påvirke Sycrest

Asenapin elimineres hovedsakelig gjennom direkte glukuronidering av UGT1A4 og oksidativ metabolisme av cytokrom P450 isoenzymer (hovedsakelig CYP1A2). De potensielle effektene av hemmere og inducere av flere av disse enzymveiene på farmakokinetikken til asenapin ble studert, spesielt fluvoksamin (CYP1A2-hemmer), paroksetin (CYP2D6-hemmer), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4-hemmer), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2-hemmer), karbamazepin (CYP3A4/1A2 inducer) og valproat (UGT-hemmer). Med unntak av fluvoksamin, resulterte ingen av legemiddelinteraksjonene i klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til asenapin.

Samtidig administrering av en enkelt dose asenapin 5 mg og fluvoksamin 25 mg to ganger daglig, resulterte i en 29 % økning i AUC for asenapin. Den fullstendige terapeutiske dosen av fluvoksamin vil forventes å gi en større økning i plasmakonsentrasjon av asenapin. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering av asenapin og fluvoksamin.

Potensialet for at Sycrest påvirker andre legemidler

På grunn av de alfa1-adrenerge antagonistiske egenskapene med potensial for å inducere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4) kan Sycrest forsterke effekten av visse antihypertensive legemidler.

Asenapin kan motvirke effekten av levodopa og dopaminagonister. Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

In vitro-studier indikerer at asenapin er en svak CYP2D6-hemmer. Kliniske studier på legemiddelinteraksjoner som undersøkte de hemmende effektene av asenapin på CYP2D6 viste følgende resultater:

- Etter samtidig administrering av dektrometorfan og asenapin hos friske frivillige, ble forholdet mellom dektrometorfan/dektrometorfan (DX/DM) målt som en markør på CYP2D6 aktivitet. Behandling med asenapin 5 mg to ganger daglig resulterte i en brøkreduksjon i DX/DM forholdstall til 0,43, som indikerer CYP2D6-hemming. I samme studie ble DX/DM forholdstallet redusert til 0,032 med paroksetinbehandling på 20 mg daglig.
- Samtidig administrering av en enkelt dose imipramin 75 mg og en enkelt dose asenapin 5 mg, i en studie, påvirket ikke plasmakonsentrasjonen til metabolitten desipramin (et CYP2D6 substrat).
- Samtidig administrering av en enkelt 20 mg dose av paroksetin (et CYP2D6-substrat og hemmer) under behandling med 5 mg asenapin to ganger daglig hos 15 friske mannlige frivillige resulterte i en nesten 2 ganger økning i paroksetineksponering.

In vivo synes asenapin i høyden å være en svak CYP2D6-hemmer. Asenapin kan imidlertid forsterke den hemmende effekt av paroksetin på sin egen metabolisme.

Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering av Sycrest og legemidler som både er substrater og hemmere av CYP2D6.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av Sycrest hos gravide kvinner. Asenapin var ikke teratogen i dyrestudier. Dyrestudier har vist toksiske effekter på mor og embryo (se pkt. 5.3).

Nyfødte barn eksponert for antipsykotika (inkludert Sycrest) i løpet av tredje trimester av svangerskapet risikerer å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel hos nyfødte barn. Nyfødte barn bør derfor overvåkes nøye.

Sycrest skal ikke brukes under graviditet hvis ikke kvinnens kliniske tilstand gjør behandling med asenapin påkrevet, og kun hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Asenapin ble utskilt i melk hos rotter ved amming. Det er ikke kjent om asenapin eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Amming bør avbrytes under behandling med Sycrest.

Fertilitet

I prekliniske studier er det ikke observert noen reduksjon i fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asenapin kan forårsake søvnighet og sedasjon. Pasienten bør derfor advares mot å kjøre bil og håndtere maskiner, inntil det er rimelig sikkert at behandlingen med Sycrest ikke vil påvirke dem i negativ retning.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av asenapin i kliniske studier var søvnighet og angst. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert. For flere detaljer om andre alvorlige bivirkninger, se pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

Forekomsten av bivirkninger forbundet med asenapinbehandling er vist i tabellen under. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkninger er oppført etter organklasse og frekvens; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergiske reaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser	Angst				
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonisme Sedasjon Svimmelhet Dysgeusi	Synkope Krampeanfall Ekstrapyramidale forstyrrelser Dysartri "Restless legs"-syndrom	Nevroleptisk malignt syndrom	
Øyesykdommer				Akkommodasjonsforstyrrelse	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Hjertesykdommer			Sinusbradykardi Grenblokk QT-forlengelse i elektrokardiogrammet Sinustakykardi		
Karsykdommer			Ortostatisk hypotensjon Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Lungeemboli	
Gastrointestinale sykdommer		Oral hypoestesi Kvalme Hypersalivasjon	Hoven tunge Dysfagi Tungesmerte Oral parestesi Lesjoner i munnslimhinnen (ulcerasjoner, blemmer og inflammasjon)		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alaninamino-transferase			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer					Fall*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet		Rabdomyolyse	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon Amenoré	Gynekomasti Galaktoré	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue			

*Se avsnittet «Fall» nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I kliniske studier var tilfellene av ekstrapyramidale symptomer flere hos asenapinbehandlede pasienter enn i placebogruppen (15,4 % vs. 11,0 %).

Fra en korttids-studie (6 uker) på schizofreni, ser det ut til å være en dose-responsammenheng for akatisi hos pasienter behandlet med asenapin, og for parkinsonisme var det en økende trend ved høyere doser.

En liten farmakokinetisk studie viste at pediatriske pasienter var mer følsomme for dystoni når man ikke fulgte en gradvis opptitreringsplan ved oppstart av behandling med asenapin, (se punkt 5.2).

Insidensen av dystoni hos pediatrike pasienter i kliniske studier ved bruk av gradvis opptitrering var lik insidensen sett i kliniske studier på voksne.

Vektøkning

I de kombinerte kort- og langtidsstudiene på schizofreni og bipolar mani hos voksne var gjennomsnittlig endring i kroppsvekt for asenapin 0,8 kg. Andelen personer med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra utgangspunktet til endepunktet) i korttids-studien på schizofreni var 5,3 % for asenapin sammenlignet med 2,3 % for placebogruppen. Andelen personer med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra utgangspunktet til endepunktet) i korttids-studien, med fleksibel dose, på bipolar mani var 6,5 % for asenapin sammenlignet med 0,6 % for placebogruppen.

I en 3 ukers placebokontrollert, randomisert, fast dose, effekt- og sikkerhetsstudie hos pediatrike pasienter i alderen 10-17 år med bipolar I lidelse, var gjennomsnittsendring i vekt fra baseline til endepunkt for placebo og asenapin 2,5 mg, 5 mg, og 10 mg to ganger daglig, 0,48, 1,72, 1,62, og 1,44 kg. Andelen pasienter med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra baseline ved Dag 21) var 14,1 % for asenapin 2,5 mg to ganger daglig, 8,9 % for asenapin 5 mg to ganger daglig, og 9,2 % for asenapin 10 mg to ganger daglig, sammenlignet med 1,1 % for placebo. I forlengelsesstudien på langtidsbruk (50 uker) opplevde totalt 34,8 % av pasientene klinisk signifikant vektøkning (dvs. $\geq 7\%$ økning i kroppsvekt ved endepunktet). Generelt var gjennomsnittlig (SD) vektøkning ved studiens endepunkt 3,5 (5,76) kg.

Ortostatisk hypotensjon

Forekomsten av ortostatisk hypotensjon hos eldre var 4,1 % sammenlignet med 0,3 % i den kombinerte fase 2/3 studiepopulasjonen.

Fall

Fall kan forekomme som en følge av en eller flere bivirkninger slik som: søvnighet, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet, ekstrapyramidale symptomer.

Leverenzymer

Forbigående, asymptomatiske økninger av levertransaminaser, alanintransferase (ALAT), aspartat-transferase (ASAT) er vanlig, særlig tidlig i behandlingen.

Andre funn

Cerebrovaskulære hendelser er rapportert hos pasienter behandlet med asenapin, men det er ingen bevis for flere hendelser enn hva som forventes hos voksne mellom 18 og 65 år.

Asenapin har anestetiske egenskaper. Oral hypoestesi og oral parestesi kan oppstå rett etter administrering og går vanligvis over innen 1 time.

Det har etter markedsføring vært rapportert om tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem, oppsvulmet tunge og hals (faryngealt ødem), hos pasienter som behandles med asenapin.

Pediatrik populasjon

Asenapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdommer under 18 år (se pkt. 4.2).

De klinisk relevante bivirkningene i studiene på pediatrike bipolare pasienter og schizofrenipasienter var lik de som ble observert i studier med voksne pasienter med bipolar lidelse og schizofreni.

De vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$ og minst dobbelt så mange ganger rapportert som placebo) hos pediatrike pasienter med bipolar I lidelse var søvnighet, sedasjon, svimmelhet, dysgeusi, oral hypoestesi, oral parestesi, kvalme, økt appetitt, fatigue og vektøkning (se *Vektøkning* over).

De mest vanlige bivirkningene (andel av pasienter $\geq 5\%$ og minst dobbelt så mange ganger rapportert som placebo) for pediatrike pasienter med schizofreni var søvnighet, sedasjon, akatisi, svimmelhet, og oral hypoestesi. Det var en statistisk signifikant høyere insidens av pasienter med $\geq 7\%$ vektøkning

(fra baseline til endepunkt) sammenlignet med placebo (3,1 %) for Sycrest 2,5 mg to ganger daglig (9,5 %) og Sycrest 5 mg to ganger daglig (13,1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Få tilfeller av overdosering er rapportert i studiene av asenapin. Rapporterte doser er estimert til å være mellom 15 og 400 mg. I de fleste tilfeller er det ikke klart om asenapin ble tatt sublingvalt. Behandlingsrelaterte bivirkninger inkluderte agitasjon og forvirring, akatisi, munn- og ansiktsdystoni, sedasjon og asymptomatiske EKG-funn (bradykardi, supraventrikulære komplekser, intraventrikulære ledningsforsinkelser).

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med Sycrest. Det er ingen spesifikk motgift til Sycrest. Muligheten for at flere legemidler kan være innblandet bør overveies. Kardiovaskulær overvåkning er nødvendig for å oppdage mulige arytmier, og overdosebehandlingen bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av tilstrekkelig oksygen i luftveiene og ventilering samt behandling av symptomer. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps må behandles med egnede tiltak, som væske intravenøst og/eller sympatomimetika (adrenalin og dopamin skal ikke brukes, ettersom beta-stimulering kan forverre hypotensjon brukt sammen med den Sycrest-induserte alfa-blokaden). Ved alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler gis. Nøye medisinsk tilsyn og overvåkning bør fortsette inntil pasienten er frisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika, ATC kode: N05AH05

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til asenapin er ikke fullstendig forstått. Basert på reseptorfarmakologi er det likevel antydning at effekten av asenapin formidles gjennom en kombinasjon av antagonistisk aktivitet på D2 og 5-HT_{2A}-reseptorer. Virkning på andre reseptorer som f.eks. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 og alfa₂-adrenerge reseptorer kan også bidra til de kliniske effektene til asenapin.

Farmakodynamiske effekter

Asenapin viser høy affinitet til serotoninreseptorene 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, og 5-HT₇, dopaminreseptorene D₂, D₃, D₄ og D₁, α ₁ og α ₂-adrenerge reseptorer og histamin H₁-reseptorer, og moderat affinitet til H₂-reseptorer. I *in vitro*-analyser virker asenapin som en antagonist til disse reseptorene. Asenapin har ingen merkbar affinitet til kolinerge muskarinreseptorer.

Klinisk effekt

Klinisk effekt ved bipolar I lidelse

Effekten av asenapin i behandling av DSM-IV manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse med eller uten psykotiske trekk ble evaluert i to 3-ukers, randomiserte, dobbeltblinde, fleksibel dose, placebo- og aktivt kontrollerte (olanzapin) monoterapistudier med tilsvarende design, som inkluderte henholdsvis 488 og 489 pasienter. Alle pasientene imøtekom de diagnostiske kriteriene i "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition" (DSM-IV) for bipolar I lidelse, aktuell episode manisk (DSM-IV 296,4x), eller blandet (DSM-IV 296,6x) og hadde en "Young Mania Rating Scale" (YMRS) skår på ≥ 20 ved screening og baseline. Pasienter med raske sykluser ble ekskludert fra

disse studiene. Asenapin viste overlegen effekt mot placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Punktestimater [95 % KI] for endringen fra baseline til endepunkt i YMRS ved bruk av LOCF-analyse i de to studiene var som følger:

-11,5 [-13,0, -10,0] for asenapin vs. - 7,8 [-10,0, -5,6] for placebo og
-10,8 [-12,3, -9,3] for asenapin vs. -5,5 [-7,5, -3,5] for placebo).

En statistisk signifikant forskjell mellom asenapin og placebo ble sett så tidlig som dag 2.

Pasienter fra de to pivotale 3 ukers studiene ble fulgt i en ytterligere 9 ukers forlengelsesstudie. I denne studien ble opprettholdelse av effekt under episoden påvist etter 12 ukers randomisert behandling.

I en dobbeltblind, fast dose, parallellgruppe, 3-ukers placebokontrollert studie hos pasienter med bipolar I lidelse med en akutt manisk eller blandet episode, som inkluderte 367 pasienter av hvilke 126 fikk placebo, 122 fikk asenapin 5 mg to ganger daglig (BID) og 119 fikk asenapin 10 mg BID, ble den primære effekthypotesen støttet. Begge asenapindosene (5 mg BID og 10 mg BID) var bedre enn placebo og viste statistisk signifikant forbedring ved endring fra baseline for Y-MRS total skår på Dag 21 sammenlignet med placebo. Basert på en LOCF-analyse som inkluderte alle behandlede pasienter, var differansen i minste kvadraters metode gjennomsnittsendring fra baseline til Dag 21 for Y-MRS total skår mellom asenapin 5 mg BID og placebo -3,1 punkter (95 % KI [-5,7, -0,5]; p-verdi = 0,0183). Differansen i minste kvadraters metode gjennomsnittsendring fra baseline til Dag 21 for Y-MRS total skår mellom asenapin 10 mg BID og placebo var -3,0 punkter (95 % KI [-5,6, -0,4]; p-verdi = 0,0244). I denne fast dose, kontrollerte korttids-studien var det ingen bevis for bedre nytte med en dose på 10 mg to ganger daglig sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

I en 12-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 326 pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske trekk, som delvis var non-respondere på litium eller valproat monoterapi i 2 uker ved terapeutiske serumnivåer, resulterte tillegg av asenapin som adjuvant terapi i bedre effekt i reduksjon av maniske symptomer, sammenlignet med litium eller valproat monoterapi ved uke 3 (punktestimater [95 % KI] for endringen fra utgangspunktet til endepunktet i YMRS ved bruk av LOCF-analyse var -10,3 [-11,9 -8,8] for asenapin og -7,9 [-9,4, -6,4] for placebo og ved uke 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] for asenapin og -9,3 [-11,8, -7,6] for placebo).

Pediatrik populasjon

Asenapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt av Sycrest ble undersøkt hos 403 pediatriske pasienter med bipolar I lidelse i en enkeltarm, 3-uker lang, placebokontrollert, dobbeltblind studie. 302 pasienter fikk faste doser Sycrest mellom 2,5 mg og 10 mg to ganger daglig. Studieresultatene viste statistisk signifikant bedre resultat for alle tre doser med Sycrest, sammenlignet med placebo, vedrørende forbedring av "the Young Mania Rating Scale" (YMRS), målt ved total endring fra baseline til dag 21. Effekt ved langtidsbruk ble ikke fastslått i en 50-ukers, ukontrollert, åpen forlengelsesstudie. Klinisk relevante bivirkninger som ble påvist i de pediatriske studiene tilsvarte generelt de som ble observert i studier med voksne. Bivirkninger av behandlingen vedrørende vektøkning og lipidprofilen i plasma syntes imidlertid å være mer omfattende enn tilsvarende bivirkninger observert i studier med voksne.

I en 8 uker lang, placebokontrollert, dobbeltblind, randomisert, fastdosestudie hos 306 ungdommer i alderen 12-17 år med schizofreni ved dosene 2,5 og 5 mg to ganger daglig, ble effekt av Sycrest ikke vist.

Pediatriske studier med Sycrest ble utført ved bruk av sublingvaltabletter med smak. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sycrest i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved bipolar I lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter sublingval administrering absorberes asenapin raskt med maksimal plasmakonsentrasjon som inntreffer mellom 0,5 til 1,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av sublingval asenapin på 5 mg er 35 %. Ved svelging er den absolutte biotilgjengeligheten til asenapin lav (< 2 % med en oral tablettformulering). Inntak av vann flere (2 eller 5) minutter etter administrering av asenapin, ga en redusert (henholdsvis 19 % og 10 %) asenapineksponering. Mat og drikke bør derfor unngås i 10 minutter etter administrering (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Asenapin fordeles raskt og har et stort distribusjonsvolum (ca. 20-25 l/kg), noe som tyder på omfattende ekstravaskulær fordeling. Asenapin er sterkt bundet (95 %) til plasmaproteiner, inklusive albumin og alfa1-glykoprotein.

Biotransformasjon

Asenapin metaboliseres i stor grad. Direkte glukuronidering (mediert av UGT1A4) og cytokrom P450-mediert oksygenering og demetylering (hovedsakelig CYP1A2, med bidrag av 2D6 og 3A4), er hovedmetaboliseringsveiene for asenapin. I en *in vivo*-studie på mennesker med radiomerket asenapin, var asenapin N⁺-glukuronid den dominerende legemiddelrelaterte enheten i plasma. I mindre mengder fant man N-desmetylasenapin, N-desmetylasenapin N-karbamoylglukuronid og uforandret asenapin. Aktiviteten til Sycrest skyldes i hovedsak modersubstansen.

Asenapin er en svak hemmer av CYP2D6. Asenapin induserer ikke CYP1A2- eller CYP3A4-aktivitet i kultiverte humane hepatocytter. Samtidig administrering av asenapin med kjente hemmere, indusere eller substrater av disse metabolske veiene er blitt studert i en rekke legemiddel-legemiddel interaksjonsstudier (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Asenapin er en forbindelse med høy clearance, clearance etter intravenøs administrering er 52 l/t. I en studie på massebalanse, ble størstedelen av den radioaktive dosen gjenfunnet i urin (ca. 50 %) og fæces (ca. 40 %), med bare en liten del (5-16 %) utskilt i fæces i uforandret form. Etter en rask distribusjonsfase initialt, er den terminale halveringstiden til asenapin omtrent 24 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseøkning fra 5 til 10 mg to ganger daglig (en dobling) gir en mindre enn lineær (1,7 ganger) økning både i omfanget av eksponering og maksimal konsentrasjon. Den underproporsjonale økningen av C_{max} og AUC med økende dose, kan knyttes til begrensninger i absorpsjonskapasiteten fra oral mukosa etter sublingval administrasjon.

Med dosering to ganger daglig, oppnås steady state innen 3 dager. Samlet er farmakokinetikken til asenapin ved steady state lik farmakokinetikken ved enkelt dose.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til asenapin var sammenlignbar hos pasienter med mild (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Plough klasse B) nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ble det sett en sjudobbel økning i asenapineksponering (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til asenapin etter en enkelt dose asenapin 5 mg var sammenlignbar hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Det er ingen erfaring ved bruk av asenapin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance på under 15 ml/min.

Eldre

Hos eldre pasienter (mellom 65 og 85 år) er eksponeringen for asenapin omtrent 30 % høyere enn hos yngre voksne.

Pediatrisk populasjon (barn og ungdom)

I en farmakokinetisk studie med sublingvale tabletter uten smak, med en dose på 5 mg to ganger daglig, var farmakokinetikken til asenapin hos ungdom (inkludert dem mellom 12 og 17 år) lik den sett hos voksne. Hos ungdom ga ikke dosen på 10 mg to ganger daglig en økning i eksponering sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

I en annen farmakokinetisk studie der man brukte smaksatte sublingvaltabletter, resulterte dosen på 10 mg to ganger daglig hos en pediatrisk populasjon (inkludert dem mellom 10 og 17 år) i en tilnærmet doseproporsjonal økning i asenapineksponering sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at det ikke er noe belegg for kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til asenapin.

Etnisitet

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke funnet noen kliniske relevante effekter av etnisitet på farmakokinetikken til asenapin

Røykestatus

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at røyking, som induserer CYP1A2, ikke har noen effekt på clearance av asenapin. En studie på dette viste at administrering av en enkelt dose på 5 mg sublingvalt sammen med røyking ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til asenapin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi. Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter og hunder viste hovedsakelig dosebegrensende farmakologiske effekter som sedasjon. I tillegg ble det observert prolaktinmedierte effekter på brystkjertlene og forstyrrelser i østrogensyklusen. Høye orale doser hos hunder ga levertoksisitet som ikke ble observert etter vedvarende intravenøs administrering. Asenapin har noe affinitet til vev som inneholder melanin. *In vitro* undersøkelser viste likevel at det var uten fototoksisitet. Histopatologiske undersøkelser av øynene hos hunder under vedvarende behandling med asenapin avdekket ingen tegn på okulær toksisitet, noe som demonstrerer fraværet av fototoksisk fare. Asenapin er ikke gentoksisk i en rekke undersøkelser. I subkutane karsinogenitetstudier på rotter og mus ble det ikke observert noen økning i tumorinsidenser. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, dette indikerer liten klinisk relevans.

Asenapin svekket ikke fertiliteten hos rotter og var ikke teratogent hos rotter og kaniner.

Embryotoksisitet ble sett i reproduksjonstoksikologiske studier på rotter og kaniner. Asenapin forårsaket mild preeklampsi og lett forsinkelse i fosterets skjelettutvikling. Etter oral administrering til drektige kaniner under perioden med organogenese, påvirket asenapin kroppsvekten negativt ved de høye dosene på 15 mg.kg⁻¹ to ganger daglig. Ved denne dosen ble kroppsvekten til fosteret redusert. Ved intravenøs administrering av asenapin til drektige kaniner ble det ikke sett noen tegn på embryotoksisitet. Hos rotter ble det observert embryoføtal toksisitet (postimplantasjonstap, redusert fostervekt og forsinket beindannelse) etter oral eller intravenøs administrering under organogenesen eller i løpet av drektighetstiden.

Økt neonatal dødelighet er observert blant avkommet til hunrotter behandlet under drektighet og amming. Fra en studie hvor avkom ble fostret av surrogater ble det konkludert med at asenapininduserte peri- og postnatale tap skyldes svekkelser hos ungene heller enn av endret omsorgsatferd hos mødrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Avrivable aluminium/aluminium blistere i kartonger bestående av 20, 60 eller 100 sublingvaltabletter per kartong.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. september 2010
Dato for siste fornyelse: 5. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sycrest 10 mg sublingvaltabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver sublingvaltablett inneholder 10 mg asenapin (som maleat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Sublingvaltablett

Rund, hvit til nesten hvit, sublingvaltablett merket med "10" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Sycrest er indisert for behandling av moderate til alvorlige maniske episoder assosiert med bipolar I lidelse hos voksne.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose for Sycrest som monoterapi er 5 mg to ganger daglig. Én dose skal tas om morgenen og én dose skal tas om kvelden. Dosen kan økes til 10 mg to ganger daglig basert på individuell klinisk respons og toleranse. Se pkt. 5.1. Ved kombinasjonsbehandling er anbefalt startdose 5 mg to ganger daglig. Basert på klinisk respons og toleranse hos den individuelle pasient kan dosen økes til 10 mg to ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre

Forsiktighet må utvises ved bruk av Sycrest hos eldre. Begrensede data på effekt ved bruk hos pasienter over 65 år er tilgjengelig. Tilgjengelige farmakokinetiske data er beskrevet i pkt. 5.2.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen erfaring ved bruk av asenapin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som har en kreatininclearance på under 15 ml/min.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon. Muligheten for forhøyede plasmanivåer av asenapin kan ikke utelukkes hos enkelte pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og forsiktighet anbefales. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), ble det sett en sjudobbelt økning av asenapineksponering. Sycrest anbefales derfor ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

En farmakokinetisk studie og en korttids-studie på effekt og sikkerhet ble utført i en pediatrisk populasjon (alder 10-17 år) med maniske eller blandede episoder assosiert med bipolar I lidelse. Sikkerhet ved bruk over lang tid hos denne populasjonen ble studert i en 50-ukers, åpen, ukontrollert

forlengelsesstudie. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Tabletten skal ikke fjernes fra blisterpakningen inntil rett før administrering. Benytt tørre hender ved berøring av tabletten. Tabletten skal ikke trykkes gjennom tablettpakningen. Tablettpakningen skal ikke kuttes eller rives. Den fargede fliken dras bakover og tabletten fjernes forsiktig. Tabletten skal ikke knuses.

For å sikre optimal absorpsjon skal Sycrest sublingvaltablett legges under tungen til den er fullstendig oppløst. Tabletten oppløses i spytt i løpet av sekunder. Sycrest sublingvaltabletter skal ikke tygges eller svelges. Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter administrering. Når Sycrest tas i kombinasjon med andre legemidler, bør Sycrest tas sist.

Behandling med Sycrest er ikke anbefalt hos pasienter som ikke klarer å etterleve denne administrasjonsmåten, fordi biotilgjengeligheten av asenapin er lav ved svelging (< 2 % for en oral tablettformulering).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Eldre pasienter med demensrelatert psykose som blir behandlet med antipsykotika har økt risiko for død.

Sycrest er ikke godkjent for behandling av demensrelatert psykose og er ikke anbefalt til bruk i denne bestemte pasientgruppen.

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS)

Nevroleptisk malignt syndrom (NMS), som kjennetegnes ved hypertermi, muskelrigiditet, autonom ustabilitet, endret bevissthet og forhøyede nivåer av kreatinfosfokinase, er rapportert med antipsykotika, inklusive asenapin. Andre kliniske tegn kan inkludere myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt.

Dersom en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer NMS, skal Sycrest seponeres.

Kramper

I kliniske studier ble det av og til rapportert om tilfeller av kramper under behandling med asenapin. Sycrest bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt sykdom med krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper.

Selv mord

Muligheten for selvmordsforsøk er knyttet til psykotiske sykdommer og bipolar lidelse, og nøye overvåking av høyrisikopasienter skal følge behandlingen.

Ortostatisk hypotensjon

Asenapin kan indusere ortostatisk hypotensjon og synkope, spesielt tidlig i behandlingen. Dette gjenspeiler trolig dens alfa1-adrenerge antagonistiske egenskaper. Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble tilfeller av synkope av og til rapportert under behandling med Sycrest. Sycrest bør brukes med forsiktighet hos eldre pasienter og hos pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom (f.eks. hjertesvikt, hjerteinfarkt eller iskemi, ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom eller tilstander som predisponerer pasienten for hypotensjon (f.eks. dehydrering og hypovolemi).

Tardiv dyskinesi

Legemidler med dopaminreseptor-antagonistiske egenskaper er knyttet til induksjon av tardive dyskinesier som kjennetegnes ved rytmiske, ufrivillige bevegelser, hovedsakelig av tungen og/eller ansiktet. I kliniske studier ble tilfeller av tardive dyskinesier av og til rapportert under behandling med asenapin. Begynnende ekstrapyramidale symptomer er en risikofaktor for tardiv dyskinesi. Dersom tegn eller symptomer på tardive dyskinesier oppstår hos en pasient som får Sycrest, bør seponering av behandlingen overveies.

Hyperprolaktinemi

Økte nivåer av prolaktin ble observert hos noen pasienter som fikk Sycrest. I kliniske studier ble få bivirkninger relatert til unormale prolaktinnivåer rapportert.

QT-intervall

Klinisk relevante QT-forlengelser synes ikke å være forbundet med asenapin. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Sycrest til pasienter med kjent kardiovaskulær sykdom eller QT-forlengelse i familieanamnesen, og ved samtidig bruk av andre legemidler som kan tenkes å forlenge QT-intervallet.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi eller forverring av eksisterende diabetes har av og til vært rapportert under behandling med asenapin. På grunn av den mulige økte risikoen for diabetes mellitus hos pasienter med schizofreni eller bipolar lidelse og den økende forekomsten av diabetes mellitus i befolkningen generelt, kompliseres bedømmelsen av sammenhengen mellom bruken av atypiske antipsykotika og unormalt blodsukker. Hensiktsmessig klinisk overvåkning anbefales hos diabetespasienter og hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle diabetes mellitus.

Dysfagi

Dysmotilitet av øsofagus og aspirasjon er blitt forbundet med antipsykotikabehandling. Tilfeller av dysfagi ble av og til rapportert hos pasienter behandlet med Sycrest.

Regulering av kroppstemperatur

Forstyrrelser i kroppens evne til å redusere kroppens kjernetemperatur er blitt tilskrevet antipsykotiske legemidler. Fra kliniske studier er det konkludert med at klinisk relevante feilreguleringer av kroppstemperatur ikke ser ut til å være forbundet med asenapin. Egnert påpasselighet anbefales ved forskrivning av Sycrest til pasienter som vil oppleve forhold som kan føre til en økning i kroppstemperatur, f.eks. ved å trene iherdig, utsettes for ekstrem varme, ved samtidig behandling med legemidler med antikolinerg aktivitet eller være dehydrert.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) økes eksponeringen for asenapin sjudobbel. Sycrest er derfor ikke anbefalt hos disse pasientene.

Parkinsons sykdom og demens med Lewy legemer

Leger må vurdere risikoene opp mot fordelene ved forskrivning av Sycrest til pasienter med Parkinsons sykdom eller demens med Lewy legemer (DLB) ettersom begge gruppene kan ha økt risiko for malignt nevroleptikasyndrom i tillegg til en økt følsomhet for antipsykotika. Den økte følsomheten kan manifestes som forvirring, redusert sensitivitet, postural ustabilitet med hyppige fall samt ekstrapyramidale symptomer.

Fall

Asenapin kan forårsake bivirkninger slik som søvnighet, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet og ekstrapyramidale symptomer, noe som kan føre til fall og, som følge av dette, frakturer eller andre skader. Pasienter med en risiko for fall bør vurderes før forskrivning av asenapin.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av de primære effektene til asenapin på sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.8), bør forsiktighet utvises når asenapin tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler. Pasienter bør anbefales å unngå alkohol mens de behandles med Sycrest.

Andre legemidlers potensial for å påvirke Sycrest

Asenapin elimineres hovedsakelig gjennom direkte glukuronidering av UGT1A4 og oksidativ metabolisme av cytokrom P450 isoenzymer (hovedsakelig CYP1A2). De potensielle effektene av hemmere og inducere av flere av disse enzymveiene på farmakokinetikken til asenapin ble studert, spesielt fluvoksamin (CYP1A2-hemmer), paroksetin (CYP2D6-hemmer), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4-hemmer), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2-hemmer), karbamazepin (CYP3A4/1A2 induser) og valproat (UGT-hemmer). Med unntak av fluvoksamin, resulterte ingen av legemiddelinteraksjonene i klinisk relevante endringer i farmakokinetikken til asenapin.

Samtidig administrering av en enkelt dose asenapin 5 mg og fluvoksamin 25 mg to ganger daglig, resulterte i en 29 % økning i AUC for asenapin. Den fullstendige terapeutiske dosen av fluvoksamin vil forventes å gi en større økning i plasmakonsentrasjon av asenapin. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering av asenapin og fluvoksamin.

Potensialet for at Sycrest påvirker andre legemidler

På grunn av de alfa1-adrenerge antagonistiske egenskapene med potensial for å inducere ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.4) kan Sycrest forsterke effekten av visse antihypertensive legemidler.

Asenapin kan motvirke effekten av levodopa og dopamin-agonister. Dersom denne kombinasjonen anses nødvendig skal laveste effektive dose av hver behandling forskrives.

In vitro-studier indikerer at asenapin er en svak CYP2D6-hemmer. Kliniske studier på legemiddelinteraksjoner som undersøkte de hemmende effektene av asenapin på CYP2D6 viste følgende resultater:

- Etter samtidig administrering av dektrometorfan og asenapin hos friske frivillige, ble forholdet mellom dektrometorfan/dektrometorfan (DX/DM) målt som en markør på CYP2D6-aktivitet. Behandling med asenapin 5 mg to ganger daglig resulterte i en brøkreduksjon i DX/DM forholdstall til 0,43, som indikerer CYP2D6-hemming. I samme studie ble DX/DM forholdstallet redusert til 0,032 med paroksetinbehandling på 20 mg daglig.
- Samtidig administrering av en enkelt dose imipramin 75 mg og en enkelt dose asenapin 5 mg, i en studie, påvirket ikke plasmakonsentrasjonen til metabolitten desipramin (et CYP2D6 substrat).
- Samtidig administrering av en enkelt 20 mg dose av paroksetin (et CYP2D6-substrat og hemmer) under behandling med 5 mg asenapin to ganger daglig hos 15 friske mannlige frivillige resulterte i en nesten 2 ganger økning i paroksetineksponering.

In vivo synes asenapin i høyden å være en svak CYP2D6-hemmer. Asenapin kan imidlertid forsterke den hemmende effekt av paroksetin på sin egen metabolisme.

Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig administrering av Sycrest og legemidler som både er substrater og hemmere av CYP2D6.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelig data på bruk av Sycrest hos gravide kvinner. Asenapin var ikke teratogen i dyrestudier. Dyrestudier har vist toksiske effekter på mor og embryo (se pkt. 5.3).

Nyfødte barn eksponert for antipsykotika (inkludert Sycrest) i løpet av tredje trimester av svangerskapet risikerer å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel hos nyfødte barn. Nyfødte barn bør derfor overvåkes nøye.

Sycrest skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke kvinnens kliniske tilstand gjør behandling med asenapin påkrevet, og kun hvis den potensielle fordelen oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Asenapin ble utskilt i melk hos rotter ved amming. Det er ikke kjent om asenapin eller dens metabolitter utskilles i morsmelk. Amming bør avbrytes under behandling med Sycrest.

Fertilitet

I prekliniske studier er det ikke observert noen reduksjon i fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Asenapin kan forårsake søvnighet og sedasjon. Pasienten bør derfor advares mot å kjøre bil og håndtere maskiner, inntil det er rimelig sikkert at behandlingen med Sycrest ikke vil påvirke dem i negativ retning.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene assosiert med bruk av asenapin i kliniske studier var søvnighet og angst. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert. For flere detaljer om andre alvorlige bivirkninger, se pkt. 4.4.

Bivirkninger i tabellform

Forekomsten av bivirkninger forbundet med asenapinbehandling er vist i tabellen under. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkninger er oppført etter organklasse og frekvens; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensgruppe er bivirkningene oppført etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Nøytropeni	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergiske reaksjoner		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Vektøkning Økt appetitt	Hyperglykemi		
Psykiatriske lidelser	Angst				
Nevrologiske sykdommer	Søvnighet	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonisme Sedasjon Svimmelhet Dysgeusi	Synkope Krampeanfoll Ekstrapyramidale forstyrrelser Dysartri "Restless legs"-syndrom	Nevroleptisk malignt syndrom	
Øyesykdommer				Akkommodasjons-	

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
				forstyrrelse	
Hjertesykdommer			Sinusbradykardi Grenblokk QT-forlengelse i elektrokardiogrammet Sinustakykardi		
Karsykdommer			Ortostatisk hypotensjon Hypotensjon		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				Lungeemboli	
Gastrointestinale sykdommer		Oral hypoestesi Kvalme Hypersalivasjon	Hoven tunge Dysfagi Tungesmerte Oral parestesi Lesjoner i munnslimhinnen (ulcerasjoner, blemmer og inflammasjon)		
Sykdommer i lever og galleveier		Økt alaninamino-transferase			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer					Fall*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelstivhet		Rabdomyolyse	
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser					Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Seksuell dysfunksjon Amenoré	Gynekomasti Galaktoré	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Fatigue			

*Se avsnittet «Fall» nedenfor.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

I kliniske studier var tilfellene av ekstrapyramidale symptomer flere hos asenapinbehandlede pasienter enn i placebogruppen (15,4 % vs. 11,0 %).

Fra en korttids-studie (6 uker) på schizofreni, ser det ut til å være en dose-responssammenheng for akatisi hos pasienter behandlet med asenapin, og for parkinsonisme var det en økende trend ved høyere doser.

En liten farmakokinetisk studie viste at pediatriiske pasienter var mer følsomme for dystoni når man ikke fulgte en gradvis opptitreringsplan ved oppstart av behandling med asenapin, (se punkt 5.2).

Insidensen av dystoni hos pediatriske pasienter i kliniske studier ved bruk av gradvis opptitrering var lik insidensen sett i kliniske studier på voksne.

Vektøkning

I de kombinerte kort- og langtidsstudiene på schizofreni og bipolar mani hos voksne var gjennomsnittlig endring i kroppsvekt for asenapin 0,8 kg. Andelen personer med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra utgangspunktet til endepunktet) i korttids-studien på schizofreni var 5,3 % for asenapin sammenlignet med 2,3 % for placebogruppen. Andelen personer med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra utgangspunktet til endepunktet) i korttids-studien, med fleksibel dose, på bipolar mani var 6,5 % for asenapin sammenlignet med 0,6 % for placebogruppen.

I en 3 ukers placebokontrollert, randomisert, fast dose, effekt- og sikkerhetsstudie hos pediatriske pasienter i alderen 10-17 år med bipolar I lidelse, var gjennomsnittsendring i vekt fra baseline til endepunkt for placebo og asenapin 2,5 mg, 5 mg, og 10 mg to ganger daglig, 0,48, 1,72, 1,62, og 1,44 kg. Andelen pasienter med klinisk signifikant vektøkning ($\geq 7\%$ vektøkning fra baseline ved Dag 21) var 14,1 % for asenapin 2,5 mg to ganger daglig, 8,9 % for asenapin 5 mg to ganger daglig, og 9,2 % for asenapin 10 mg to ganger daglig, sammenlignet med 1,1 % for placebo. I forlengelsesstudien på langtidsbruk (50 uker) opplevde totalt 34,8 % av pasientene klinisk signifikant vektøkning (dvs. $\geq 7\%$ økning i kroppsvekt ved endepunktet). Generelt var gjennomsnittlig (SD) vektøkning ved studiens endepunkt 3,5 (5,76) kg.

Ortostatisk hypotensjon

Forekomsten av ortostatisk hypotensjon hos eldre var 4,1 % sammenlignet med 0,3 % i den kombinerte fase 2/3 studiepopulasjonen.

Fall

Fall kan forekomme som en følge av en eller flere bivirkninger slik som: søvnighet, ortostatisk hypotensjon, svimmelhet, ekstrapyramidale symptomer.

Leverenzymer

Forbigående, asymptomatiske økninger av levertransaminaser, alanintransferase (ALAT), aspartattransferase (ASAT) er vanlig, særlig tidlig i behandlingen.

Andre funn

Cerebrovaskulære hendelser er rapportert hos pasienter behandlet med asenapin, men det er ingen bevis for flere hendelser enn hva som forventes hos voksne mellom 18 og 65 år.

Asenapin har anestetiske egenskaper. Oral hypoestesi og oral parestesi kan oppstå rett etter administrering og går vanligvis over innen 1 time.

Det har etter markedsføring vært rapportert om tilfeller av alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, angioødem, oppsvulmet tunge og hals (faryngealt ødem), hos pasienter som behandles med asenapin.

Pediatrisk populasjon

Asenapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdommer under 18 år (se pkt. 4.2).

De klinisk relevante bivirkningene i studiene på pediatriske bipolare pasienter og schizofreni-pasienter var lik de som ble observert i studier med voksne pasienter med bipolar lidelse og schizofreni.

De vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$ og minst dobbelt så mange ganger rapportert som placebo) hos pediatriske pasienter med bipolar I lidelse var søvnighet, sedasjon, svimmelhet, dysgeusi, oral hypoestesi, oral parestesi, kvalme, økt appetitt, fatigue og vektøkning (se *Vektøkning* over).

De mest vanlige bivirkningene (andel av pasienter $\geq 5\%$ og minst dobbelt så mange ganger rapportert som placebo) for pediatriske pasienter med schizofreni var søvnighet, sedasjon, akatisi, svimmelhet, og oral hypoestesi. Det var en statistisk signifikant høyere insidens av pasienter med $\geq 7\%$

vektøkning (fra baseline til endepunkt) sammenlignet med placebo (3,1 %) for Sycrest 2,5 mg to ganger daglig (9,5 %) og Sycrest 5 mg to ganger daglig (13,1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Få tilfeller av overdosering er rapportert i studiene av asenapin. Rapporterte doser er estimert til å være mellom 15 og 400 mg. I de fleste tilfeller er det ikke klart om asenapin ble tatt sublingvalt. Behandlingsrelaterte bivirkninger inkluderte agitasjon og forvirring, akatisi, munn- og ansiktsdystoni, sedasjon og asymptomatiske EKG-funn (bradykardi, supraventrikulære komplekser, intraventrikulære ledningsforsinkelser).

Det foreligger ingen spesifikk informasjon om behandling av overdose med Sycrest. Det er ingen spesifikk motgift til Sycrest. Muligheten for at flere legemidler kan være innblandet bør overveies. Kardiovaskulær overvåkning er nødvendig for å oppdage mulige arytmier, og overdosebehandlingen bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av tilstrekkelig oksygen i luftveiene og ventilering samt behandling av symptomer. Hypotensjon og sirkulatorisk kollaps må behandles med egnede tiltak, som væske intravenøst og/eller sympatomimetika (adrenalin og dopamin skal ikke brukes, ettersom beta-stimulering kan forverre hypotensjon brukt sammen med den Sycrest-induserte alfa-blokaden). Ved alvorlige ekstrapyramidale symptomer, bør antikolinerge legemidler gis. Nøye medisinsk tilsyn og overvåkning bør fortsette inntil pasienten er frisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, antipsykotika, ATC kode: N05AH05

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til asenapin er ikke fullstendig forstått. Basert på reseptorfarmakologi er det likevel antydning at effekten av asenapin formidles gjennom en kombinasjon av antagonistisk aktivitet på D2 og 5-HT_{2A}-reseptorer. Virkning på andre reseptorer som f.eks. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D3 og alfa₂-adrenerge reseptorer kan også bidra til de kliniske effektene til asenapin.

Farmakodynamiske effekter

Asenapin viser høy affinitet til serotoninreseptorene 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, og 5-HT₇, dopaminreseptorene D₂, D₃, D₄ og D₁, α ₁ og α ₂-adrenerge reseptorer og histamin H₁-reseptorer, og moderat affinitet til H₂-reseptorer. I *in vitro*-analyser virker asenapin som en antagonist til disse reseptorene. Asenapin har ingen merkbar affinitet til kolinerge muskarinreseptorer.

Klinisk effekt

Klinisk effekt ved bipolar I lidelse

Effekten av asenapin i behandling av DSM-IV manisk eller blandet episode av bipolar I-lidelse med eller uten psykotiske trekk ble evaluert i to 3-ukers, randomiserte, dobbeltblinde, fleksibel dose, placebo- og aktivt kontrollerte (olanzapin) monoterapi studier med tilsvarende design, som inkluderte henholdsvis 488 og 489 pasienter. Alle pasientene imøtekom de diagnostiske kriteriene i "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition" (DSM-IV) for bipolar I lidelse, aktuell episode manisk (DSM-IV 296,4x), eller blandet (DSM-IV 296,6x) og hadde en "Young Mania Rating Scale" (YMRS) skår på ≥ 20 ved screening og baseline. Pasienter med raske sykluser ble ekskludert fra

disse studiene. Asenapin viste overlegen effekt mot placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Punktestimater [95 % KI] for endringen fra baseline til endepunkt i YMRS ved bruk av LOCF-analyse i de to studiene var som følger:

-11,5 [-13,0, -10,0] for asenapin vs. - 7,8 [-10,0, -5,6] for placebo og
-10,8 [-12,3, -9,3] for asenapin vs. -5,5 [-7,5, -3,5] for placebo).

En statistisk signifikant forskjell mellom asenapin og placebo ble sett så tidlig som dag 2.

Pasienter fra de to pivotale 3 ukers studiene ble fulgt i en ytterligere 9 ukers forlengelsesstudie. I denne studien ble opprettholdelse av effekt under episoden påvist etter 12 ukers randomisert behandling.

I en dobbeltblind, fast dose, parallellgruppe, 3-ukers placebokontrollert studie hos pasienter med bipolar I lidelse med en akutt manisk eller blandet episode, som inkluderte 367 pasienter av hvilke 126 fikk placebo, 122 fikk asenapin 5 mg to ganger daglig (BID) og 119 fikk asenapin 10 mg BID, ble den primære effekthypotesen støttet. Begge asenapindosene (5 mg BID og 10 mg BID) var bedre enn placebo og viste statistisk signifikant forbedring ved endring fra baseline for Y-MRS total skår på Dag 21 sammenlignet med placebo. Basert på en LOCF-analyse som inkluderte alle behandlede pasienter, var differansen i minste kvadraters metode gjennomsnittsendring fra baseline til Dag 21 for Y-MRS total skår mellom asenapin 5 mg BID og placebo -3,1 punkter (95 % KI [-5,7, -0,5]; p-verdi = 0,0183). Differansen i minste kvadraters metode gjennomsnittsendring fra baseline til Dag 21 for Y-MRS total skår mellom asenapin 10 mg BID og placebo var -3,0 punkter (95 % KI [-5,6, -0,4]; p-verdi = 0,0244). I denne fast dose, kontrollerte korttids-studien var det ingen bevis for bedre nytte med en dose på 10 mg to ganger daglig sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

I en 12-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 326 pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske trekk, som delvis var non-respondere på litium eller valproat monoterapi i 2 uker ved terapeutiske serumnivåer, resulterte tillegg av asenapin som adjuvant terapi i bedre effekt i reduksjon av maniske symptomer, sammenlignet med litium eller valproat monoterapi ved uke 3 (punktestimater [95 % KI] for endringen fra utgangspunktet til endepunktet i YMRS ved bruk av LOCF-analyse var -10,3 [-11,9 -8,8] for asenapin og -7,9 [-9,4, -6,4] for placebo og ved uke 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] for asenapin og -9,3 [-11,8, -7,6] for placebo).

Pediatrik populasjon

Asenapin er ikke indisert for behandling av barn og ungdom under 18 år (se pkt. 4.2).

Sikkerhet og effekt av Sycrest ble undersøkt hos 403 pediatriske pasienter med bipolar-I-lidelse i en enkeltarm, 3-uker lang, placebokontrollert, dobbeltblind studie. 302 pasienter fikk faste doser Sycrest mellom 2,5 mg og 10 mg to ganger daglig. Studieresultatene viste statistisk signifikant bedre resultat for alle tre doser med Sycrest, sammenlignet med placebo, vedrørende forbedring av "the Young Mania Rating Scale" (YMRS), målt ved total endring fra baseline til dag 21. Effekt ved langtidsbruk ble ikke fastslått i en 50-ukers, ukontrollert, åpen forlengelsesstudie. Klinisk relevante bivirkninger som ble påvist i de pediatriske studiene tilsvarte generelt de som ble observert i studier med voksne. Bivirkninger av behandlingen vedrørende vektøkning og lipidprofilen i plasma syntes imidlertid å være mer omfattende enn tilsvarende bivirkninger observert i studier med voksne.

I en 8 uker lang, placebokontrollert, dobbeltblind, randomisert, fastdose-studie hos 306 ungdommer i alderen 12-17 år med schizofreni ved dosene 2,5 og 5 mg to ganger daglig, ble effekt av Sycrest ikke vist.

Pediatriske studier med Sycrest ble utført ved bruk av sublingvaltabletter med smak. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Sycrest i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved bipolar I lidelse (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter sublingval administrering absorberes asenapin raskt med maksimal plasmakonsentrasjon som inntreffer mellom 0,5 til 1,5 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av sublingval asenapin på 5 mg er 35 %. Ved svelging er den absolutte biotilgjengeligheten til asenapin lav (< 2 % med en oral tablettformulering). Inntak av vann flere (2 eller 5) minutter etter administrering av asenapin, ga en redusert (henholdsvis 19 % og 10 %) asenapineksponering. Mat og drikke bør derfor unngås i 10 minutter etter administrering (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Asenapin fordeles raskt og har et stort distribusjonsvolum (ca. 20-25 l/kg), noe som tyder på omfattende ekstravaskulær fordeling. Asenapin er sterkt bundet (95 %) til plasmaproteiner, inklusive albumin og alfa1-glykoprotein.

Biotransformasjon

Asenapin metaboliseres i stor grad. Direkte glukuronidering (mediert av UGT1A4) og cytokrom P450-mediert oksygenering og demetylering (hovedsakelig CYP1A2, med bidrag av 2D6 og 3A4), er hovedmetaboliseringsveiene for asenapin. I en *in vivo*-studie på mennesker med radiomerket asenapin, var asenapin N⁺-glukuronid den dominerende legemiddelrelaterte enheten i plasma. I mindre mengder fant man N-desmetylasenapin, N-desmetylasenapin N-karbamoylglukuronid og uforandret asenapin. Aktiviteten til Sycrest skyldes i hovedsak modersubstansen.

Asenapin er en svak hemmer av CYP2D6. Asenapin induserer ikke CYP1A2- eller CYP3A4-aktivitet i kultiverte humane hepatocytter. Samtidig administrering av asenapin med kjente hemmere, indusere eller substrater av disse metabolske veiene er blitt studert i en rekke legemiddel-legemiddel interaksjonsstudier (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Asenapin er en forbindelse med høy clearance, clearance etter intravenøs administrering er 52 l/t. I en studie på massebalanse, ble størstedelen av den radioaktive dosen gjenfunnet i urin (ca. 50 %) og fæces (ca. 40 %), med bare en liten del (5-16 %) utskilt i fæces i uforandret form. Etter en rask distribusjonsfase initialt, er den terminale halveringstiden til asenapin omtrent 24 timer.

Linearitet/ikke-linearitet

Doseøkning fra 5 til 10 mg to ganger daglig (en dobling) gir en mindre enn lineær (1,7 ganger) økning både i omfanget av eksponering og maksimal konsentrasjon. Den underproporsjonale økningen av C_{max} og AUC med økende dose, kan knyttes til begrensninger i absorpsjonskapasiteten fra oral mukosa etter sublingval administrasjon.

Med dosering to ganger daglig, oppnås steady state innen 3 dager. Samlet er farmakokinetikken til asenapin ved steady state lik farmakokinetikken ved enkelt dose.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til asenapin var sammenlignbar hos pasienter med mild (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Plough klasse B) nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ble det sett en sjudobbel økning i asenapineksponering (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til asenapin etter en enkelt dose asenapin 5 mg var sammenlignbar hos pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med normal nyrefunksjon. Det er ingen erfaring ved bruk av asenapin hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance på under 15 ml/min.

Eldre

Hos eldre pasienter (mellom 65 og 85 år) er eksponeringen for asenapin omtrent 30 % høyere enn hos yngre voksne.

Pediatrik populasjon (barn og ungdom)

I en farmakokinetisk studie med sublingvale tabletter uten smak, i en dose på 5 mg to ganger daglig, var farmakokinetikken til asenapin hos ungdom (inkludert dem mellom 12 og 17 år) lik den sett hos voksne. Hos ungdom ga ikke dosen på 10 mg to ganger daglig en økning i eksponering sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

I en annen farmakokinetisk studie der man brukte smaksatte sublingvaltabletter, resulterte dosen på 10 mg to ganger daglig hos en pediatrik populasjon (inkludert dem mellom 10 og 17 år) i en tilnærmet doseproporsjonal økning i asenapineksponering sammenlignet med 5 mg to ganger daglig.

Kjønn

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at det ikke er noe belegg for kjønnsrelaterte forskjeller i farmakokinetikken til asenapin.

Etnisitet

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke funnet noen kliniske relevante effekter av etnisitet på farmakokinetikken til asenapin.

Røykestatus

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerer at røyking, som induserer CYP1A2, ikke har noen effekt på clearance av asenapin. En studie på dette viste at administrering av en enkelt dose på 5 mg sublingvalt sammen med røyking ikke hadde noen effekt på farmakokinetikken til asenapin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi. Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering hos rotter og hunder viste hovedsakelig dosebegrensende farmakologiske effekter som sedasjon. I tillegg ble det observert prolaktinmedierte effekter på brystkjertlene og forstyrrelser i østrogensyklusen. Høye orale doser hos hunder ga levertoksisitet som ikke ble observert etter vedvarende intravenøs administrering. Asenapin har noe affinitet til vev som inneholder melanin. *In vitro* undersøkelser viste likevel at det var uten fototoksisitet. Histopatologiske undersøkelser av øynene hos hunder under vedvarende behandling med asenapin avdekket ingen tegn på okulær toksisitet, noe som demonstrerer fraværet av fototoksisk fare. Asenapin er ikke gentoksisk i en rekke undersøkelser. I subkutane karsinogenitetstudier på rotter og mus ble det ikke observert noen økning i tumorinsidenser. I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering, dette indikerer liten klinisk relevans.

Asenapin svekket ikke fertiliteten hos rotter og var ikke teratogent hos rotter og kaniner.

Embryotoksisitet ble sett i reproduksjonstoksikologiske studier på rotter og kaniner. Asenapin forårsaket mild preeklampsi og lett forsinkelse i fosterets skjelettutvikling. Etter oral administrering til drektige kaniner under perioden med organogenese, påvirket asenapin kroppsvekten negativt ved de høye dosene på 15 mg.kg⁻¹ to ganger daglig. Ved denne dosen ble kroppsvekten til fosteret redusert. Ved intravenøs administrering av asenapin til drektige kaniner ble det ikke sett noen tegn på embryotoksisitet. Hos rotter ble det observert embryoføtal toksisitet (postimplantasjonstap, redusert fostervekt og forsinket beindannelse) etter oral eller intravenøs administrering under organogenesen eller i løpet av drektighetstiden.

Økt neonatal dødelighet er observert blant avkommet til hunrotter behandlet under drektighet og amming. Fra en studie hvor avkom ble fostret av surrogater ble det konkludert med at asenapininduserte peri- og postnatale tap skyldes svekkelser hos ungene heller enn av endret omsorgsattferd hos mødrene.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Avrivable aluminium/aluminium blistere i kartonger bestående av 20, 60 eller 100 sublingvaltabletter per kartong.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. september 2010
Dato for siste fornyelse: 5. mai 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG (5 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 5 mg sublingvaltabletter
asenapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 5 mg asenapin (som maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 sublingvaltabletter
60 sublingvaltabletter
100 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Avrivbar blister. Skal ikke knuses, tygges eller svelges.
Tabletten beholdes under tungen inntil den har løst seg opp.
Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter at tabletten er tatt.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sycrest 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER (5 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sycrest 5 mg sublingvaltabletter
asenapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE KARTONG (10 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sycrest 10 mg sublingvaltabletter
asenapin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver sublingvaltablett inneholder 10 mg asenapin (som maleat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

20 sublingvaltabletter
60 sublingvaltabletter
100 sublingvaltabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Sublingval bruk.
Avrivbar blister. Skal ikke knuses, tygges eller svelges.
Tabletten beholdes under tungen inntil den har løst seg opp.
Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter at tabletten er tatt.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Sycrest 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER (10 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sycrest 10 mg sublingvaltabletter
asenapin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Sycrest 5 mg sublingvaltabletter Sycrest 10 mg sublingvaltabletter asenapin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Sycrest er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sycrest
3. Hvordan du bruker Sycrest
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sycrest
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Sycrest er og hva det brukes mot

Sycrest inneholder virkestoffet asenapin. Dette legemidlet tilhører en gruppe legemidler kalt antipsykotika. Sycrest brukes til å behandle moderate til alvorlige maniske episoder forbundet med bipolar I lidelse hos voksne. Antipsykotiske legemidler påvirker de kjemiske forbindelsene som muliggjør kommunikasjon mellom nerveceller (nevrotransmittere). Sykdom som påvirker hjernen, som f.eks. bipolar I lidelse, kan skyldes at enkelte kjemiske forbindelser i hjernen, som f. eks. dopamin og serotonin, er ute av balanse. Disse ubalansene kan forårsake noen av symptomene du opplever. Nøyaktig hvordan dette legemidlet virker er ukjent, men det antas å justere balansen av disse forbindelsene.

Maniske episoder forbundet med bipolar I lidelse er en tilstand med symptomer som å føle seg "høy", ha enorm energi, ha behov for mye mindre søvn enn vanlig, snakke veldig raskt og ha mange idéer og av og til være veldig irriterbar.

2. Hva du må vite før du bruker Sycrest

Bruk ikke Sycrest

Dersom du er allergisk overfor asenapin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Sycrest.

Sycrest har ikke vært undersøkt hos eldre pasienter med demens. Eldre pasienter med demens, som blir behandlet med lignende typer legemidler, kan imidlertid ha en økt risiko for slag eller død. Sycrest er ikke godkjent til behandling av eldre pasienter med demens og er ikke anbefalt til bruk hos denne bestemte pasientgruppen.

Sycrest kan føre til lavt blodtrykk. I de tidlige stadier av behandlingen kan noen mennesker besvime, spesielt når man reiser seg fra en liggende eller en sittende stilling. Dette vil som regel gå over av seg selv, men dersom det ikke gjør det, informer legen din. Dosejustering kan være nødvendig.

Asenapin kan forårsake søvnighet, plutselig blodtrykksfall når du reiser deg opp, svimmelhet og endringer i bevegelsesevnen og balansen din. Dette kan føre til fall og, som følge av dette, brudd eller andre skader. Pasienter med en risiko for fall bør vurderes før asenapin forskrives.

Informér legen din umiddelbart dersom du opplever

- ufrivillige rytmiske bevegelser i tungen, munnen og ansiktet. Det kan bli nødvendig å avslutte behandlingen med Sycrest.
- feber, alvorlig muskelstivhet, svetting eller nedsatt bevissthetsnivå (en lidelse kalt "malignt nevroleptikasyndrom"). Det kan bli nødvendig med umiddelbar medisinsk behandling.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Sycrest:

- dersom du har vært diagnostisert med en tilstand med symptomer som omfatter høy kroppstemperatur og muskelstivhet (også kjent som malignt nevroleptikasyndrom).
- dersom du har opplevd unormale bevegelser av tungen eller ansiktet (tardive dyskinesier). Du bør være klar over at denne type legemiddel kan føre til begge disse tilstandene.
- dersom du har en hjertesykdom eller får behandling for hjertesykdom som gjør deg utsatt for lavt blodtrykk.
- dersom du er diabetiker eller har tilbøyelighet for diabetes.
- dersom du har Parkinsons sykdom eller demens.
- dersom du har epilepsi (krampeanfall).
- dersom du opplever vanskeligheter med å svelge (dysfagi).
- dersom du har et alvorlig leverproblem. Du skal ikke ta Sycrest dersom du har det.
- dersom du har vanskeligheter med å kontrollere kroppens kjernetemperatur.
- dersom du har selvmordstanker.
- dersom du har unormalt høye prolaktinnivåer i blodet (hyperprolaktinemi)

Informér legen din dersom du har noen av disse tilstandene ettersom legen kan ønske å justere dosen din eller overvåke deg en stund. Kontakt også legen din omgående dersom noen av disse tilstandene utvikles eller forverres når du bruker Sycrest.

Barn og ungdom

Sycrest anbefales ikke til bruk hos pasienter under 18 år.

Andre legemidler og Sycrest

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan redusere eller øke effekten av Sycrest.

Dersom du tar andre legemidler, bør Sycrest tas sist.

Informér legen din dersom du tar antidepressive legemidler (spesielt fluvoksamin, paroksetin eller fluoksetin), ettersom det kan bli nødvendig å endre dosen av Sycrest eller det antidepressive legemidlet.

Informér legen din dersom du tar legemidler for Parkinsons sykdom (som levodopa), ettersom dette legemidlet kan gjøre dem mindre effektive.

Fordi Sycrest hovedsakelig virker i hjernen, kan andre legemidler (eller alkohol) med virkning på hjernen virke forstyrrende på grunn av en tilleggseffekt på hjernefunksjonen.

Fordi Sycrest kan senke blodtrykket, bør det utvises forsiktighet når Sycrest tas sammen med andre legemidler som senker blodtrykket.

Inntak av Sycrest sammen med mat, drikke og alkohol

Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter inntak av dette legemidlet.

Du bør unngå å drikke alkohol når du tar dette legemidlet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du skal ikke ta Sycrest under graviditet, med mindre legen din har gitt deg beskjed om det. Hvis du tar dette legemidlet og du blir gravid eller du planlegger å bli gravid, spør legen din så snart som mulig om du kan fortsette å ta Sycrest.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt Sycrest i siste trimester (tre siste måneder av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kontakte legen din.

Du skal ikke amme dersom du tar Sycrest.

Kjøring og bruk av maskiner

Sycrest kan føre til søvnighet eller tretthet. Derfor må du passe på at din konsentrasjon og våkenhet ikke er påvirket før du kjører bil eller betjener maskiner.

3. Hvordan du bruker Sycrest

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

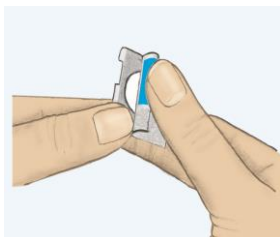
Den anbefalte dosen er en sublingvaltablett på 5 mg eller 10 mg to ganger daglig. En dose skal tas om morgenen og en dose skal tas om kvelden.

Bruksanvisning

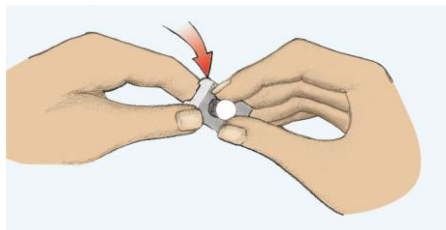
Sycrest er til sublingval bruk.

Sycrest anbefales ikke hvis du ikke er i stand til å ta tablettene som beskrevet under. Hvis du ikke er i stand til å ta dette legemidlet som beskrevet under, kan det hende at behandlingen ikke vil være virksom for deg.

- Den sublingvale tablettene skal ikke fjernes fra blisterpakningen inntil rett før den skal tas.
- Benytt tørre hender ved berøring av tablettene.
- Tabletten skal ikke trykkes gjennom blisterpakningen. Blisterpakningen skal ikke kuttes eller rives.
- Den fargede flisen dras bakover (figur 1).
- Tabletten fjernes forsiktig (figur 2). Tabletten skal ikke knuses.
- For å sikre optimal absorpsjon skal Sycrest sublingvaltablett legges under tungen til den er fullstendig oppløst (figur 3). Tabletten oppløses i spytt i løpet av sekunder.
- Sycrest sublingvaltabletter skal ikke tygges eller svelges.
- Mat og drikke skal unngås i 10 minutter etter inntak av tablettene.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Dersom du tar for mye av Sycrest

Dersom du tar for mye av Sycrest, kontakt lege omgående. Ta med deg legemiddelpakningen. Ved overdose kan du føle deg søvnig eller trett, eller ha unormale kroppsbevegelser, problemer med å stå og gå, føle deg svimmel på grunn av lavt blodtrykk og føle deg opphisset og forvirret.

Dersom du har glemt å ta Sycrest

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose, ta din neste dose som vanlig. Hvis du glemmer to eller flere doser, kontakt legen din eller apoteket.

Dersom du avbryter behandling med Sycrest

Dersom du slutter å ta Sycrest, mister du effekten av dette legemidlet. Du må ikke slutte å bruke dette legemidlet, med mindre legen din gir deg beskjed om det, siden symptomene dine kan komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger er rapportert med dette legemidlet. Ta kontakt med lege umiddelbart dersom du har noen av følgende symptomer:

- allergiske reaksjoner (Disse involverer vanligvis en kombinasjon av symptomer slik som puste- eller svelgevansker, hovent ansikt, lepper, tunge eller hals, hudutslett, kløe og økt hjerterytme.)
- plutselig økt kroppstemperatur, med svette, raske hjerteslag, alvorlig muskelstivhet, forvirring og vekslende blodtrykk som kan lede til koma
- krampetrekninger eller anfall
- besvimelse
- fall som kan forekomme som en følge av en eller flere bivirkninger slik som: søvnighet, plutselig blodtrykksfall når du reiser deg opp, svimmelhet og endringer i bevegelsesevnen og balansen din.

Fortell det til legen din umiddelbart dersom du har:

- tegn på økte blodsukternivåer slik som overdreven tørste, sultfølelse eller vannlating, svakhet eller begynnende forverring av diabetes
- slange-lignende bevegelser i tungen, eller andre ukontrollerte bevegelser i tunge, munn, kinn, eller kjeve som kan utbre seg til armer eller ben

Andre bivirkninger rapportert med dette legemidlet inkluderer:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10)

- angst
- søvnighet

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10)

- vektøkning
- økt appetitt
- trege eller vedvarende muskelsammentrekninger
- rastløshet
- ufrivillige muskelsammentrekninger
- trege bevegelser, skjelving
- sedasjon
- svimmelhet
- kvalme
- endring i smak
- følelse av nummenhet i tungen eller i munnen
- økt spyttutskillelse (sikling)
- spente muskler

- tretthet (fatigue)
- økning i nivået av leverproteiner

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100)

- unormale muskelbevegelser: en samling av symptomer som er kjent som ekstrapyramidale symptomer (EPS) som inkluderer en eller flere av følgende: unormale bevegelser av muskler, tunge eller kjeve, trege eller vedvarende muskelsammentrekninger, muskelspasmer, skjelving (risting), unormale øyebevegelser, ufrivillige muskelsammentrekninger, trege bevegelser eller rastløshet
- ubehagelig følelse i bena (også kalt "restless legs", urolige ben)
- taleproblemer
- unormal langsom eller rask hjerterytme
- middels hjerteblokk
- unormalt elektrokardiogram (forlengelse av QT-intervallet)
- lavt blodtrykk i oppreist stilling
- lavt blodtrykk
- prikking på tungen eller i munnen
- hoven eller smertefull tunge
- vanskeligheter med å svelge
- sår, sårhet, rødhet, hevelse og blemmer i munnen
- seksuell dysfunksjon
- uregelmessige menstruasjonsperioder

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000)

- endringer i nivåer av hvite blodceller
- vanskeligheter med å fokusere med øynene
- blodpropper i blodårene til lungene som forårsaker brystmerter og pustevansker
- muskelsykdom som fremstår som uforklarlige smerter og plager
- brystforstørrelse hos menn
- lekkasje av melk eller væske fra brystene

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Sycrest

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og på esken. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Sycrest

- Virkestoff er asenapin.
- Hver Sycrest 5 mg sublingvaltablett inneholder 5 mg asenapin.
- Hver Sycrest 10 mg sublingvaltablett inneholder 10 mg asenapin.
- Den nøyaktige mengden er vist på Sycrestesken din.
- Andre innholdsstoffer er gelatin og mannitol (E421).

Hvordan Sycrest ser ut og innholdet i pakningen

Sublingvaltablettene på 5 mg er runde, hvite til nesten hvite tabletter merket med "5" på den ene siden. Sublingvaltablettene på 10 mg er runde, hvite til nesten hvite tabletter merket med "10" på den ene siden.

Sublingvaltablettene leveres som avrivbare blisterpakninger, som hver inneholder 10 tabletter. Esken kan inneholde 20, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: +420 277 051 010
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

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

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
dpoc.dk.is@organon.com

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 306 57 64
dpoc.poland@organon.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.