

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 5 mg asenapiny (w postaci maleinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka podjęzykowa.

Okrągłe, tabletki podjęzykowe barwy białej lub prawie białej, z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Sycrest w monoterapii to 5 mg, podawana dwa razy na dobę, rano i wieczorem. Dawka może zostać zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Patrz punkt 5.1. W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg dwa razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji produktu przez pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku. Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym. U niektórych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) nie można wykluczyć możliwości wystąpienia zwiększonych stężeń asenapiny w osoczu krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności w takich przypadkach. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) obserwowano siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji na asenapinę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sycrest u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie parametrów farmakokinetycznych oraz badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo krótkotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z epizodami maniakalnymi lub epizodami mieszanymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I. Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w tej populacji badano w ramach 50-tygodniowego, otwartego badania kontynuacyjnego, bez grupy kontrolnej. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Należy wyjąć tabletkę z blistra jedynie wtedy, kiedy pacjent jest gotowy do jej zażycia. Należy dotykać tabletki suchymi rękami. Nie należy wyciskać tabletki przez blister. Opakowania nie należy przecinać ani rozdzierać. Należy oddzielić folię od blistra, a następnie delikatnie wyjąć tabletkę. Nie należy kruszyć tabletki.

Aby zapewnić optymalne wchłanianie, należy umieścić tabletkę produktu leczniczego Sycrest pod językiem aż do całkowitego jej rozpuszczenia. Tabletkę rozpuści się w ślinie w ciągu kilku sekund. Tabletek produktu leczniczego Sycrest nie należy żuć ani połykać. Przez 10 minut po zażyciu tabletki nie należy spożywać pokarmów ani napojów.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, Sycrest powinien być przyjmowany jako ostatni.

Leczenie produktem leczniczym Sycrest nie jest zalecane u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować się do tej metody podawania, ponieważ dostępność biologiczna asenapiny jest mała (< 2% dla leku w postaci tabletek doustnych).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, którzy zażywają leki przeciwpsychotyczne, ryzyko zgonu jest zwiększone.

Produkt leczniczy Sycrest nie został zatwierdzony do leczenia pacjentów z psychozą związaną z otępieniem i nie jest zalecany do stosowania w tej konkretnej grupie pacjentów.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym asenapiny, zgłaszano przypadki wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Klinikznymi objawami tego zespołu są hipertermia, zeszywnienie mięśni, niestabilność autonomiczna, zaburzenia świadomości i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Mogą również wystąpić inne objawy kliniczne, w tym mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sycrest.

Napady drgawek

W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawek podczas leczenia asenapiną. Z tego powodu należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Sycrest u pacjentów, z padaczką w wywiadzie lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do napadów drgawek.

Samobójstwa

Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe dla psychozy i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Leczeniu przeciwpsychotycznemu powinien towarzyszyć ścisły nadzór nad pacjentami z grupy wysokiego ryzyka.

Niedociśnienie ortostatyczne

Asenapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, zwłaszcza we wczesnym etapie leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z jej właściwościami antagonisty receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego. Szczególnie pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdleń podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest. Należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca, zaburzenia przewodzenia, choroba naczyń mózgowych lub schorzenia, w przebiegu których występuje niedociśnienie, np. odwodnienie i hipowolemia).

Dyskineza późna

Produkty lecznicze o właściwościach antagonisty receptora dopaminowego są kojarzone z indukcją dyskinezy późnej, cechującej się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) twarzy. W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinezy późnej podczas leczenia asenapiną. Pojawienie się objawów pozapiramidowych stanowi czynnik ryzyka dyskinezy późnej. Jeżeli u pacjenta leczonego produktem leczniczym Sycrest wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinezy późnej, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Hiperprolaktynemia

U niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Sycrest obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny. W badaniach klinicznych odnotowano kilka przypadków działań niepożądanych związanych z nieprawidłowym stężeniem prolaktyny.

Odstęp QT

Nie znaleziono związku pomiędzy klinicznie istotnym wydłużeniem odstępu QT i asenapiną. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Sycrest u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstę QT.

Hiperglukemia i cukrzyca

W trakcie leczenia asenapiną od czasu do czasu zgłaszano hiperglukemię lub zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy. Ocena związku pomiędzy stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych i nieprawidłowymi stężeniami glukozy jest utrudniona ze względu na zwiększoną częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej oraz to, że u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występuje zwiększone ryzyko cukrzycy. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

Dysfagia

Stosowaniu leków przeciwpsychotycznych towarzyszą zaburzenia kurczliwości mięśni przełyku i aspiracja. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Sycrest zgłaszano przypadki dysfagii.

Regulacja temperatury ciała

Przeciwpsychotycznym produktom leczniczym przypisuje się działanie zaburzające zdolność organizmu do obniżania wewnętrznej i zewnętrznej temperatury ciała. Badania kliniczne wskazują, że asenapina nie wywołuje klinicznie istotnej deregulacji temperatury ciała. Zaleca się zachowanie należytej ostrożności przy przepisywaniu produktu leczniczego Sycrest pacjentom, którzy będą narażeni na czynniki mogące się przyczyniać do zwiększenia ciepłoty głębokiej ciała, takie jak:

forsowne ćwiczenia, bardzo wysoka temperatura otoczenia, równoczesne przyjmowanie produktów o działaniu antycholinergicznym czy odwodnienie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) ekspozycja na asenapinę wzrasta siedmiokrotnie, dlatego nie zaleca się podawania produktu leczniczego Sycrest pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Choroba Parkinsona i otępienie z ciałami Lewy'ego

Przy przepisywaniu produktu leczniczego Sycrest pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB), lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ w obu tych grupach może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego oraz zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Ta zwiększona wrażliwość, oprócz wywoływania objawów pozapiramidowych, może się także objawiać m.in. splątaniem, przymgleniem świadomości i niestabilnością postawy połączoną z częstym upadaniem.

Upadki

Asenapina może powodować działania niepożądane, takie jak senność, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy i objawy pozapiramidowe, które mogą być przyczyną upadków i w ich wyniku złamań lub innych urazów. Pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia upadku powinni zostać zbadani przed przepisaniem asenapiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na działanie asenapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8) należy zachować ostrożność podczas stosowania asenapiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy pouczyć pacjentów, że podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest należy unikać spożywania alkoholu.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Sycrest

W organizmie asenapina jest metabolizowana poprzez bezpośrednią glukuronidację przez UGT1A4. Ulega ona również metabolizmowi tlenowemu pod wpływem izoenzymów cytochromu P450 (głównie CYP1A2). Przeprowadzono badania nad potencjalnym wpływem inhibitorów i induktora ścieżek enzymatycznych na farmakokinetykę asenapiny. Przedmiotem tych badań była zwłaszcza fluwoksamina (inhibitor CYP1A2), paroksetyna (inhibitor CYP2D6), imipramina (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cymetydyna (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktor CYP3A4/1A2) i walproinian (inhibitor UGT). Poza fluwoksaminą żaden z produktów leczniczych, które mogą wchodzić w interakcję z asenapiną, nie wywołał klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce asenapiny.

Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg asenapiny i 25 mg fluwoksaminy dwa razy na dobę, AUC asenapiny zwiększyło się o 29%. Można oczekiwać, że pełna terapeutyczna dawka fluwoksaminy wywoła zwiększenie stężenia asenapiny w osoczu, dlatego podczas jednoczesnego podawania asenapiny i fluwoksaminy należy zachować szczególną ostrożność.

Możliwy wpływ produktu leczniczego Sycrest na inne produkty lecznicze

Z uwagi na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny α_1 , które może powodować niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4), Sycrest może nasilać działanie niektórych leków obniżających ciśnienie krwi.

Asenapina może działać antagonistycznie w stosunku do lewodopy i agonistów dopaminy. Jeśli takie skojarzenie leków zostanie uznane za konieczne, należy przepisać najmniejszą, skuteczną dawkę każdego leku.

Badania *in vitro* wskazują, że asenapina jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wnioski z klinicznych badań interakcji między lekami, podczas których obserwowano efekty hamowania CYP2D6 przez asenapinę, są następujące:

- Po jednoczesnym podaniu dekstrometofanu i asenapiny zdrowym ochotnikom dokonano pomiaru stosunku dekstrorfan/dekstrometofan (DX/DM) jako markera czynności CYP2D6. Leczenie asenapiną w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę spowodowało częściowe zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,43, co wskazuje na hamowanie CYP2D6. W tym samym badaniu podawanie paroksetyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,032.
- W innym badaniu jednoczesne podanie pojedynczej dawki 75 mg imipraminy i 5 mg asenapiny nie miało wpływu na stężenie metabolitu dezypraminy (substrat CYP2D6) w osoczu.
- Podanie pojedynczej dawki 20 mg paroksetyny (substrat i inhibitor CYP2D6) 15 zdrowym ochotnikom płci męskiej, przyjmującym asenapinę w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę, wywołało prawie dwukrotne zwiększenie ekspozycji na paroksetynę.

Asenapina *in vivo* wykazuje właściwości słabego inhibitora CYP2D6, może ona jednak nasilać hamujące działanie paroksetyny na swój własny metabolizm.

Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Sycrest jednocześnie z produktami leczniczymi, które są zarówno substratami, jak i inhibitorami CYP2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sycrest u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach asenapina nie wykazała właściwości teratogennych, stwierdzono natomiast toksyczne działanie na matkę i płód (patrz punkt 5.3).

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu leczniczego Sycrest) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić reakcje niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą różnić się ciężkością i czasem trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie należy stosować produktu leczniczego Sycrest podczas ciąży, chyba że stan zdrowia matki wymaga leczenia asenapiną i potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach stwierdzono, że asenapina przenika do mleka samic podczas laktacji. Nie wiadomo, czy asenapina lub jej metabolity przenikają także do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Asenapina może wywoływać senność i sedację, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy pacjenci upewnią się, że lek nie działa na nich niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions - ADRs) związanymi ze stosowaniem asenapiny w badaniach klinicznych były senność i niepokój. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości. Pozostałe ciężkie działania niepożądane (ADRs) omówiono szczegółowo w punkcie 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano częstość występowania ADRs wywołanych przez asenapinę. Tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Wszystkie ADRs przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania, ADRs przedstawiono w kolejności - według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zwiększony apetyt	Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój				
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Dystonia Akatyzyja Dyskineza Parkinsonizm Sedacja Zawroty głowy Zaburzenie smaku	Omdlenie Napad padaczkowy Zaburzenia pozapiramidowe Upośledzenie wymowy Zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny	
Zaburzenia oka				Zaburzenia akomodacji	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia serca			Bradykardia zatokowa Blok odnogi pęczka Hisa Wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie Tachykardia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zator płucny	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niedoczulica jamy ustnej Nudności Nadmierne wydzielanie śliny	Opuchnięty język Dysfagia Ból języka Parestezje w jamie ustnej Zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenie, powstawanie pęcherzy oraz stan zapalny)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					Upadki*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Szttywność mięśni		Rabdomioliza	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół z odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych Brak miesiączki	Ginekomastia Mlekoktok	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie			

* Patrz poniżej podpunkt "Upadki"

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych objawy pozapiramidowe częściej występowały u pacjentów leczonych asenapiną (15,4%) niż w grupie placebo (11,0%).

Wnioski z krótkotrwałych (6-tygodniowych) badań nad schizofrenią sugerują, że w przypadku akatyzy u pacjentów leczonych asenapiną istnieje związek pomiędzy dawką a uzyskiwaną reakcją, natomiast w przypadku parkinsonizmu obserwowano silniejszą odpowiedź po zastosowaniu większych dawek.

Na podstawie niewielkiego badania farmakokinetycznego w przypadku, kiedy nie zastosowano schematu stopniowego zwiększania dawki, u dzieci i młodzieży obserwowano większą podatność na dystonię podczas początkowego dawkowania asenapiny (patrz punkt 5.2). Częstość występowania dystonii podczas stopniowego zwiększania dawki w badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży była podobna jak obserwowana u dorosłych.

Zwiększenie masy ciała

W połączonych krótkotrwałych i długotrwałych badaniach nad schizofrenią i manią w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów dorosłych, średnia zmiana masy ciała w przypadku stosowania asenapiny wynosi 0,8 kg. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkotrwałych badaniach nad schizofrenią, wyniósł 5,3% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 2,3% w grupie placebo. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkotrwałych badaniach nad stanem pobudzenia maniakałnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych z zastosowaniem zmiennej dawki wyniósł 6,5% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 0,6% w grupie placebo.

Podczas 3-tygodniowego, randomizowanego z grupą kontrolną otrzymującą placebo badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, średnia zmiana masy ciała między punktem początkowym a końcowym dla placebo i asenapiny w stałej dawce 2,5 mg, 5 mg i 10 mg podawanej dwa razy na dobę wynosiła odpowiednio 0,48, 1,72, 1,62 i 1,44 kg. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone w dniu 21. w stosunku do stanu początkowego) wyniósł 14,1% dla asenapiny w dawce 2,5 mg podawanej dwa razy na dobę, 8,9% dla asenapiny w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę i 9,2% dla asenapiny w dawce 10 mg podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z 1,1% dla placebo. W długotrwałym badaniu kontynuacyjnym (50 tygodni) całkowity odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (np. zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%,

w punkcie końcowym badania) wyniósł 34,8%. Całkowite średnie (SD) zwiększenie masy ciała w punkcie końcowym badania wyniosło 3,5 (5,76) kg.

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów w podeszłym wieku wynosiła 4,1%, w porównaniu do 0,3% w przypadku osób biorących udział w połączonej fazie 2. i 3. badania.

Upadki

U pacjentów może dojść do upadków wskutek jednego lub większej liczby następujących zdarzeń niepożądanych: senność, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, objawy pozapiramidowe.

Enzymy wątrobowe

Powszechnie obserwowano przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), szczególnie we wczesnym etapie terapii.

Inne wnioski

U pacjentów leczonych asenapiną zgłaszano incydenty naczyniowo-mózgowe, jednakże nie ma dowodów na to, by częstość ich występowania przekraczała wartości oczekiwane u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Asenapina wykazuje właściwości znieczulające. Bezpośrednio po podaniu leku może wystąpić niedoczulica ust oraz parestezje w jamie ustnej. Stany te zazwyczaj ustępują w ciągu 1 godziny.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych asenapiną zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk języka i obrzęk gardła.

Dzieci i młodzież

Asenapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane o znaczeniu klinicznym występujące w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi oraz z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią były podobne do tych obserwowanych w badaniach z udziałem pacjentów dorosłych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi i z udziałem pacjentów dorosłych ze schizofrenią.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (u \geq 5% pacjentów i co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były senność, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, nudności, zwiększony apetyt, zmęczenie i zwiększenie masy ciała (patrz „Zwiększenie masy ciała”, powyżej).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u \geq 5% pacjentów i co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo), występującymi u dzieci i młodzieży ze schizofrenią były senność, sedacja, akatyzja, zawroty głowy i niedoczulica jamy ustnej. W grupach badanych otrzymujących produkt leczniczy Sycrest w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (9,5% pacjentów) i 5 mg dwa razy na dobę (13,1% pacjentów) było również znamienne więcej pacjentów z przyrostem masy ciała \geq 7% (od początku do końca badania) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (3,1% pacjentów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania asenapiny. Dotyczyły one dawek od 15 mg do 400 mg. W większości przypadków nie było jasne, czy zażyto asenapinę w postaci podjęzykowej. Do działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem należało pobudzenie i dezorientacja, akatyzya, dystonia twarzowo-ustna, sedacja i bezobjawowe zdarzenia stwierdzone w EKG (bradykardia, zespoły nadkomorowe, opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego).

Brak informacji na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Sycrest. Nie istnieje żadne swoiste antidotum. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu kilku produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Niedociśnienie i zapaść układu krążenia należy leczyć za pomocą odpowiednich środków, w tym płynów dożylnych i (lub) sympatykomimetyków (nie należy stosować epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w obecności blokady receptorów alfa wywołanej przez produkt leczniczy Sycrest). W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać antycholinergiczne produkty lecznicze. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjenta aż do uzyskania poprawy jego stanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AH05

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny nie został w pełni poznany, jednak jej farmakologia receptorowa sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Działanie kliniczne asenapiny może wynikać również z działania na inne receptory, w tym 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α 2-adrenergiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Asenapina wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów serotoniny 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 i 5-HT7, receptorów dopaminowych D2, D3, D4 i D1, receptorów α 1 i α 2-adrenergicznych i receptorów histaminowych H1 oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów H2. W badaniach *in vitro* asenapina wywiera antagonistyczne działanie na te receptory. Asenapina nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I

Skuteczność asenapiny w leczeniu maniakalnego (DSM-IV) lub mieszanego epizodu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I z objawami psychotycznymi lub bez takich objawów, oceniano w dwóch podobnie zaplanowanych, randomizowanych 3-tygodniowych badaniach w monoterapii z zastosowaniem zmiennej dawki i z użyciem grup kontrolnych otrzymujących placebo oraz substancję czynną porównawczą (olanzapinę), prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których uczestniczyło odpowiednio 488 i 489 pacjentów. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne DSM-IV zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, obecnie – epizod maniakalny (DSM-IV 296,4x) lub mieszany (DSM-IV 296,6x), a liczba punktów na skali Y-MRS (ang. *Young Mania Rating Scale* - Y-MRS) podczas wizyty przesiewowej i na początku badania wynosiła ≥ 20 . Z omawianych badań wykluczano pacjentów z szybką zmianą faz (*rapid cycling*). Stwierdzono, że

asenapina charakteryzuje się wyższą skutecznością niż placebo pod względem łagodzenia objawów maniakalnych w okresie 3 tygodni. Wartości estymatorów punktowych [95% CI] dla zmiany liczby punktów na skali Y-MRS w okresie od początku badania do punktu końcowego przy zastosowaniu metody LOCF w obu badaniach były następujące:

-11,5 [-13,0; -10,0] dla asenapiny w porównaniu z -7,8 [-10,0; -5,6] dla placebo oraz

-10,8 [-12,3; -9,3] dla asenapiny w porównaniu z -5,5 [-7,5; -3,5] dla placebo.

Statystycznie istotną różnicę między asenapiną a placebo stwierdzono już w 2 dniu.

Pacjenci biorący udział w omawianych dwóch 3-tygodniowych badaniach kluczowych byli obserwowani przez kolejne 9 tygodni w ramach badania kontynuacyjnego. W badaniu tym wykazano utrzymywanie się działania leczniczego w trakcie epizodu, po 12 tygodniach leczenia randomizowanego.

W jednym 3-tygodniowym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem stałej dawki, w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występował ostry epizod maniakalny lub mieszany epizod, z udziałem 367 pacjentów, spośród których 126 pacjentów otrzymywało placebo, 122 pacjentów otrzymywało asenapinę w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ang. BID) i 119 pacjentów otrzymywało asenapinę w dawce 10 mg BID, potwierdziła się pierwszorzędowa hipoteza dotycząca skuteczności. Wykazano wyższość obu dawek asenapiny (5 mg BID i 10 mg BID) w stosunku do placebo oraz statystycznie istotną poprawę zmiany łącznego wyniku Y-MRS w dniu 21. względem wartości początkowej, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Na podstawie analizy LOCF z uwzględnieniem wszystkich leczonych pacjentów, różnica zmiany średniej łącznego wyniku Y-MRS wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least squares* - LS) od wartości początkowej do dnia 21. pomiędzy asenapiną w dawce 5 mg BID a placebo, wynosiła -3,1 punkty (95% CI [-5,7, -0,5]; wartość $p = 0,0183$). Różnica zmiany średniej łącznego wyniku Y-MRS wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) od wartości początkowej do dnia 21. pomiędzy asenapiną w dawce 10 mg BID a placebo wynosiła -3,0 punkty (95% CI [-5,6, -0,4]; wartość $p = 0,0244$). Statystycznie istotna różnica pomiędzy asenapiną a placebo została odnotowana już w dniu 2. W tym krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną, z zastosowaniem stałej dawki nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania dawki 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 5 mg dwa razy na dobę.

W trwającym 12 tygodni badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 326 pacjentów z maniakalnym lub mieszanym epizodem w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I, wykazującym lub niewykazującym cech psychotycznych, u których występowała niekompletna odpowiedź na 2-tygodniową monoterapię litem lub walproinianem w terapeutycznych stężeniach w osoczu, dodanie asenapiny jako terapii pomocniczej spowodowało uzyskanie większej skuteczności, w porównaniu do monoterapii litem lub walproinianem w 3 tygodniu (estymaty punktowe [PU 95%] dla zmiany wyniku w skali YMRS od początku badań do wystąpienia punktu końcowego uzyskane za pomocą analizy LOCF wynosiły: -10,3 [-11,9; -8,8] dla asenapiny i -7,9 [-9,4; -6,4] dla placebo) oraz w 12 tygodniu (-12,7 [-14,5; -10,9] dla asenapiny oraz -9,3 [-11,8; -7,6] dla placebo) w zmniejszeniu objawów maniakalnych.

Dzieci i młodzież

Asenapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Sycrest oceniano u 403 pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, uczestniczącymi w pojedynczym, trwającym 3 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Z tych pacjentów 302 otrzymywało produkt leczniczy Sycrest w stałej dawce mieszczącej się w zakresie od 2,5 mg do 10 mg dwa razy na dobę. Wyniki badania wykazały statystycznie istotną przewagę produktu leczniczego Sycrest w każdej z trzech badanych dawek pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali YMRS, mierzonej w postaci zmiany punktacji w dniu 21. w stosunku do punktacji wyjściowej, w porównaniu z punktacją w grupie kontrolnej. Długotrwała skuteczność stosowania nie mogła być określona w 50-tygodniowym, otwartym badaniu kontynuacyjnym, bez grupy kontrolnej. Istotne klinicznie działania niepożądane

stwierdzone w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach z udziałem osób dorosłych. Działania niepożądane związane z leczeniem, dotyczące zwiększenia masy ciała i profilu lipidowego osocza, wydawały się jednak silniejsze niż te, które obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych.

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Sycrest w trwającym 8 tygodni, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu, w którym stosowano produkt w stałej dawce (2,5 mg lub 5 mg dwa razy na dobę), z udziałem 306 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (12-17 lat) ze schizofrenią.

Badania produktu leczniczego Sycrest z udziałem dzieci i młodzieży prowadzono z zastosowaniem aromatyzowanych tabletek podjęzykowych. Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań nad produktem leczniczym Sycrest w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podjęzykowym asenapina ulega szybkiemu wchłanianiu i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 0,5 do 1,5 godziny. Biodostępność bezwzględna po podjęzykowym podaniu 5 mg asenapiny wynosi 35%. Biodostępność bezwzględna asenapiny po połknięciu jest niska (< 2% w przypadku tabletki doustnej). Spożycie wody kilka (2 lub 5) minut po podaniu asenapiny zmniejsza (o odpowiednio 19% i 10%) ekspozycję na asenapinę, dlatego po przyjęciu leku przez 10 minut nie należy spożywać pokarmów ani napojów (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Asenapina ulega szybkiej dystrybucji i ma dużą objętość dystrybucji (około 20–25 l/kg), co świadczy o znacznej dystrybucji pozanaczyniowej. Asenapina silnie (w 95%) wiąże się z białkami osocza, w tym albuminą i α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Asenapina jest szybko metabolizowana. Główne ścieżki metaboliczne asenapiny to bezpośrednia glukuronidacja (za pośrednictwem UGT1A4), oksydacja za pośrednictwem cytochromu P450 (głównie CYP1A2, z udziałem 2D6 i 3A4) oraz demetylacja. W badaniu *in vivo* na ludziach, z użyciem asenapiny znakowanej izotopem radioaktywnym, przeważającym związkiem obecnym w osoczu był N⁺-glukuronid asenapiny; do innych należały N-desmetyloasenapina, glukuronid N-karbamylu N-desmetyloasenapiny oraz w mniejszych ilościach asenapina w postaci niezmięnionej. Produkt leczniczy Sycrest zawdzięcza swe działanie głównie związkowi macierzystemu.

Asenapina jest słabym inhibitorem CYP2D6. W hodowlach ludzkich hepatocytów asenapina nie indukuje działania CYP1A2 lub CYP3A4. Podawanie asenapiny jednocześnie ze znanymi inhibitorami, induktorami lub substratami tych ścieżek metabolicznych zostało przebadane w szeregu badań interakcji między lekami (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Asenapina jest związkiem ulegającym szybkiej eliminacji. Jej klirens po podaniu dożylnym wynosi 52 l/h. W badaniu rozkładu masy większość radioaktywnej dawki została wydalona z moczem (około 50%) i kałem (około 40%). Jedynie niewielka ilość została wydalona z kałem (5–16%) w postaci niezmięnionej. Po początkowej szybszej fazie dystrybucji terminalny okres półtrwania asenapiny w fazie eliminacji wynosi około 24 h.

Liniowość lub nielineowość

Zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg przy podawaniu leku dwa razy na dobę (zwiększenie dwukrotne) skutkuje mniejszym niż liniowe (1,7 raza) zwiększeniem, zarówno ekspozycji, jak i maksymalnego stężenia. Mniejsze niż proporcjonalne zwiększenie C_{max} i AUC z dawką może być związane z ograniczonym wchłanianiem ze śluzówki jamy ustnej po podaniu podjęzykowym.

W przypadku dawkowania dwa razy na dobę, stan stacjonarny jest uzyskiwany w ciągu 3 dni. Właściwości farmakokinetyczne asenapiny w stanie stacjonarnym są podobne do farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka asenapiny u pacjentów z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby oraz pacjentów z prawidłową czynnością wątroby jest podobna. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) obserwowano siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji na asenapinę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zarówno u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu, jak i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek farmakokinetyka asenapiny po jednorazowym podaniu 5 mg jest podobna.

Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów chorych na ciężkie zaburzenia czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosił poniżej 15 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (pomiędzy 65. i 85. rokiem życia) ekspozycja na asenapinę jest o około 30% większa niż u młodszych dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież

W ramach badania parametrów farmakokinetycznych asenapiny prowadzonego z zastosowaniem niearomatyzowanych tabletek podjęzykowych w dawce 5 mg dwa razy na dobę u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat włącznie), parametry farmakokinetyczne były podobne do parametrów farmakokinetycznych obserwowanych u osób dorosłych. U młodzieży dawka 10 mg podawana dwa razy na dobę nie spowodowała zwiększonej ekspozycji w porównaniu z dawką 5 mg podawaną dwa razy na dobę.

W ramach drugiego badania parametrów farmakokinetycznych asenapiny prowadzonego z zastosowaniem aromatyzowanych tabletek podjęzykowych, podawanie dawki 10 mg dwa razy na dobę dzieciom i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat włącznie) powodowało zwiększenie ekspozycji, w przybliżeniu proporcjonalne do dawki, w porównaniu z ekspozycją w przypadku stosowania dawki 5 mg dwa razy na dobę.

Płeć

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują na brak wpływu płci na farmakokinetykę asenapiny.

Rasa

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują na brak istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę asenapiny.

Palenie tytoniu

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują, że palenie tytoniu, które indukuje CYP1A2, nie ma wpływu na klirens asenapiny. W badaniu dedykowanym paleniu tytoniu podczas przyjęcia pojedynczej podjęzykowej dawki 5 mg nie miało wpływu na farmakokinetykę asenapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu leku szczurom i psom stwierdzono efekty farmakologiczne wymuszające

ograniczenie dawki, takie jak sedacja. Obserwowano również zaburzenia związane z wpływem prolaktyny na gruczoły piersiowe i ruję. U psów wysokie doustne dawki wywołały hepatotoksyczność, której nie obserwowano po wielokrotnym podawaniu dożylnym. Asenapina cechuje się lekkim powinowactwem do tkanek zawierających melaninę, jednak podczas badań *in vitro* nie wykazała działania fototoksycznego. Badanie histopatologiczne oczu psów długotrwale leczonych asenapiną nie wykazało żadnych oznak toksyczności ocznej, co dowodzi braku zagrożenia fototoksycznego. W szeregu testów asenapina nie wykazała działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości po podaniu podskórnym u szczurów i myszy nie zaobserwowano nasilenia występowania guzów. W badaniach przedklinicznych skutki działania leku obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji uznawanych za znacznie przewyższające maksymalną ekspozycję u człowieka, co dowodzi małego znaczenia dla stosowania klinicznego.

Asenapina nie upośledzała płodności u szczurów i nie była teratogenna u szczurów i królików. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, prowadzonych na szczurach i królikach, stwierdzono toksyczny wpływ leku na płód. Asenapina wywierała toksyczne działanie u matki o nasileniu łagodnym oraz lekkie opóźnienie rozwoju szkieletu u płodu. Po doustnym podaniu asenapiny ciężarnym samicom królika podczas fazy organogenezy w dużej dawce wynoszącej 15 mg/kg⁻¹ podawanej dwa razy na dobę, wykazano jej negatywny wpływ na masę ciała. W wyniku podawania tej dawki masa ciała płodu uległa zmniejszeniu. Po dożylnym podaniu asenapiny ciężarnym samicom królika nie zaobserwowano oznak embriotoksyczności. U szczurów, po podawaniu doustnym i dożylnym podczas organogenezy i ciąży, zaobserwowano toksyczne działanie na zarodek i płód (zwiększona poimplantacyjna utrata płodów, zmniejszona masa ciała płodów oraz opóźnione kostnienie). U potomstwa samic szczura, którym podawano lek podczas ciąży i laktacji, obserwowano zwiększoną śmiertelność noworodków. Wnioski z badania przeprowadzonego metodą cross-fostering (wychowania krzyżowego) wskazują, że wywołana przez asenapinę utrata około- i pourodzeniowa jest spowodowana upośledzeniem potomstwa, a niezmiennym zachowaniem samic w stosunku do ich potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna
Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zafoliowane blistry aluminiowe w kartonikach zawierających 20, 60 lub 100 tabletek podjęzykowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 września 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki podjęzykowa zawiera 10 mg asenapiny (w postaci maleinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka podjęzykowa.

Okrągłe, tabletki podjęzykowe barwy białej lub prawie białej, z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sycrest jest wskazany w leczeniu od umiarkowanych do poważnych epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana początkowa dawka produktu leczniczego Sycrest w monoterapii to 5 mg, podawana dwa razy na dobę, rano i wieczorem. Dawka może zostać zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej i tolerancji. Patrz punkt 5.1. W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się stosowanie początkowej dawki 5 mg dwa razy na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 10 mg dwa razy na dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej i tolerancji produktu przez pacjenta.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku. Brak wystarczających danych dotyczących skuteczności u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dane farmakokinetyczne opisano w punkcie 5.2.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 15 ml/min.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym. U niektórych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh B) nie można wykluczyć możliwości wystąpienia zwiększonych stężeń asenapiny w osoczu krwi. Zaleca się zachowanie ostrożności w takich przypadkach. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) obserwowano siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji na asenapinę, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sycrest u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie parametrów farmakokinetycznych oraz badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo krótkotrwałego stosowania u dzieci i młodzieży (w wieku 10-17 lat) z epizodami maniakalnymi lub epizodami mieszanymi w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I. Długotrwałe bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego w tej populacji badano w ramach 50-tygodniowego, otwartego badania kontynuacyjnego, bez grupy kontrolnej. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Należy wyjąć tabletkę z blistra jedynie wtedy, kiedy pacjent jest gotowy do jej zażycia. Należy dotykać tabletki suchymi rękami. Nie należy wyciskać tabletki przez blister. Opakowania nie należy przecinać ani rozdzierać. Należy oddzielić folię od blistra, a następnie delikatnie wyjąć tabletkę. Nie należy kruszyć tabletki.

Aby zapewnić optymalne wchłanianie, należy umieścić tabletkę produktu leczniczego Sycrest pod językiem aż do całkowitego jej rozpuszczenia. Tabletkę rozpuści się w ślinie w ciągu kilku sekund. Tabletek produktu leczniczego Sycrest nie należy żuć ani połykać. Przez 10 minut po zażyciu tabletki nie należy spożywać pokarmów ani napojów.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, Sycrest powinien być przyjmowany jako ostatni.

Leczenie produktem leczniczym Sycrest nie jest zalecane u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować się do tej metody podawania, ponieważ dostępność biologiczna asenapiny jest mała (< 2% dla leku w postaci tabletek doustnych).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem, którzy zażywają leki przeciwpsychotyczne, ryzyko zgonu jest zwiększone.

Produkt leczniczy Sycrest nie został zatwierdzony do leczenia pacjentów z psychozą związaną z otępieniem i nie jest zalecany do stosowania w tej konkretnej grupie pacjentów.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych, w tym asenapiny, zgłaszano przypadki wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego. Klinikznymi objawami tego zespołu są hipertermia, zeszywnienie mięśni, niestabilność autonomiczna, zaburzenia świadomości i zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w surowicy. Mogą również wystąpić inne objawy kliniczne, w tym mioglobinuria (rabdomioliza) i ostra niewydolność nerek.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe złośliwego zespołu neuroleptycznego, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Sycrest.

Napady drgawek

W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawek podczas leczenia asenapiną. Z tego powodu należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Sycrest u pacjentów, z padaczką w wywiadzie lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do napadów drgawek.

Samobójstwa

Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe dla psychozy i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych. Leczeniu przeciwpsychotycznemu powinien towarzyszyć ścisły nadzór nad pacjentami z grupy wysokiego ryzyka.

Niedociśnienie ortostatyczne

Asenapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, zwłaszcza we wczesnym etapie leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z jej właściwościami antagonisty receptora $\alpha 1$ -adrenergicznego. Szczególnie pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdleń podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest. Należy ostrożnie stosować produkt leczniczy Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca, zaburzenia przewodzenia, choroba naczyń mózgowych lub schorzenia, w przebiegu których występuje niedociśnienie, np. odwodnienie i hipowolemia).

Dyskineza późna

Produkty lecznicze o właściwościach antagonisty receptora dopaminowego są kojarzone z indukcją dyskinezy późnej, cechującej się rytmicznymi, mimowolnymi ruchami, głównie języka i (lub) twarzy. W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinezy późnej podczas leczenia asenapiną. Pojawienie się objawów pozapiramidowych stanowi czynnik ryzyka dyskinezy późnej. Jeżeli u pacjenta leczonego produktem leczniczym Sycrest wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe dyskinezy późnej, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Hiperprolaktynemia

U niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Sycrest obserwowano zwiększenie stężenia prolaktyny. W badaniach klinicznych odnotowano kilka przypadków działań niepożądanych związanych z nieprawidłowym stężeniem prolaktyny.

Odstęp QT

Nie znaleziono związku pomiędzy klinicznie istotnym wydłużeniem odstępu QT i asenapiną. Należy zachować ostrożność, stosując produkt leczniczy Sycrest u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym. Należy również zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą wydłużać odstępn QT.

Hiperglikemia i cukrzyca

W trakcie leczenia asenapiną od czasu do czasu zgłaszano hiperglikemię lub zaostrzenie wcześniej istniejącej cukrzycy. Ocena związku pomiędzy stosowaniem atypowych leków przeciwpsychotycznych i nieprawidłowymi stężeniami glukozy jest utrudniona ze względu na zwiększoną częstość występowania cukrzycy w populacji ogólnej oraz to, że u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi występuje zwiększone ryzyko cukrzycy. Zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjentów z cukrzycą i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy.

Dysfagia

Stosowaniu leków przeciwpsychotycznych towarzyszą zaburzenia kurczliwości mięśni przełyku i aspiracja. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Sycrest zgłaszano przypadki dysfagii.

Regulacja temperatury ciała

Przeciwpsychotycznym produktom leczniczym przypisuje się działanie zaburzające zdolność organizmu do obniżania wewnętrznej i zewnętrznej temperatury ciała. Badania kliniczne wskazują, że asenapina nie wywołuje klinicznie istotnej deregulacji temperatury ciała. Zaleca się zachowanie należytej ostrożności przy przepisaniu produktu leczniczego Sycrest pacjentom, którzy będą narażeni na czynniki mogące się przyczyniać do zwiększenia ciepłoty głębokiej ciała, takie jak:

forsowne ćwiczenia, bardzo wysoka temperatura otoczenia, równoczesne przyjmowanie produktów o działaniu antycholinergicznym czy odwodnienie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) ekspozycja na asenapinę wzrasta siedmiokrotnie, dlatego nie zaleca się podawania produktu leczniczego Sycrest pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Choroba Parkinsona i otępienie z ciałami Lewy'ego

Przy przepisywaniu produktu leczniczego Sycrest pacjentom z chorobą Parkinsona lub otępieniem z ciałami Lewy'ego (DLB), lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, ponieważ w obu tych grupach może występować zwiększone ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego oraz zwiększona wrażliwość na leki przeciwpsychotyczne. Ta zwiększona wrażliwość, oprócz wywoływania objawów pozapiramidowych, może się także objawiać m.in. splątaniem, przymgleniem świadomości i niestabilnością postawy połączoną z częstym upadaniem.

Upadki

Asenapina może powodować działania niepożądane, takie jak senność, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy i objawy pozapiramidowe, które mogą być przyczyną upadków i w ich wyniku złamań lub innych urazów. Pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia upadku powinni zostać zbadani przed przepisaniem asenapiny.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na działanie asenapiny głównie na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) (patrz punkt 4.8) należy zachować ostrożność podczas stosowania asenapiny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Należy pouczyć pacjentów, że podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest należy unikać spożywania alkoholu.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt leczniczy Sycrest

W organizmie asenapina jest metabolizowana poprzez bezpośrednią glukuronidację przez UGT1A4. Ulega ona również metabolizmowi tlenowemu pod wpływem izoenzymów cytochromu P450 (głównie CYP1A2). Przeprowadzono badania nad potencjalnym wpływem inhibitorów i induktora ścieżek enzymatycznych na farmakokinetkę asenapiny. Przedmiotem tych badań była zwłaszcza fluwoksamina (inhibitor CYP1A2), paroksetyna (inhibitor CYP2D6), imipramina (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cymetydyna (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), karbamazepina (induktor CYP3A4/1A2) i walproinian (inhibitor UGT). Poza fluwoksaminą żaden z produktów leczniczych, które mogą wchodzić w interakcję z asenapiną, nie wywołał klinicznie istotnych zmian w farmakokinetyce asenapiny.

Po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg asenapiny i 25 mg fluwoksaminy dwa razy na dobę, AUC asenapiny zwiększyło się o 29%. Można oczekiwać, że pełna terapeutyczna dawka fluwoksaminy wywoła zwiększenie stężenia asenapiny w osoczu, dlatego podczas jednoczesnego podawania asenapiny i fluwoksaminy należy zachować szczególną ostrożność.

Możliwy wpływ produktu leczniczego Sycrest na inne produkty lecznicze

Z uwagi na antagonistyczne działanie na receptor adrenergiczny α_1 , które może powodować niedociśnienie ortostatyczne (patrz punkt 4.4), Sycrest może nasilać działanie niektórych leków obniżających ciśnienie krwi.

Asenapina może działać antagonistycznie w stosunku do lewodopy i agonistów dopaminy. Jeśli takie skojarzenie leków zostanie uznane za konieczne, należy przepisać najmniejszą, skuteczną dawkę każdego leku.

Badania *in vitro* wskazują, że asenapina jest słabym inhibitorem CYP2D6. Wnioski z klinicznych badań interakcji między lekami, podczas których obserwowano efekty hamowania CYP2D6 przez asenapinę, są następujące:

- Po jednoczesnym podaniu dekstrometofanu i asenapiny zdrowym ochotnikom dokonano pomiaru stosunku dekstrorfan/dekstrometofan (DX/DM) jako markera czynności CYP2D6. Leczenie asenapiną w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę spowodowało częściowe zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,43, co wskazuje na hamowanie CYP2D6. W tym samym badaniu podawanie paroksetyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,032.
- W innym badaniu jednoczesne podanie pojedynczej dawki 75 mg imipraminy i 5 mg asenapiny nie miało wpływu na stężenie metabolitu dezypraminy (substrat CYP2D6) w osoczu.
- Podanie pojedynczej dawki 20 mg paroksetyny (substrat i inhibitor CYP2D6) 15 zdrowym ochotnikom płci męskiej, przyjmującym asenapinę w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę, wywołało prawie dwukrotne zwiększenie ekspozycji na paroksetynę.

Asenapina *in vivo* wykazuje właściwości słabego inhibitora CYP2D6, może ona jednak nasilać hamujące działanie paroksetyny na swój własny metabolizm.

Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Sycrest jednocześnie z produktami leczniczymi, które są zarówno substratami, jak i inhibitorami CYP2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Sycrest u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach asenapina nie wykazała właściwości teratogennych, stwierdzono natomiast toksyczne działanie na matkę i płód (patrz punkt 5.3).

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu leczniczego Sycrest) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić reakcje niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą różnić się ciężkością i czasem trwania po porodzie. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie należy stosować produktu leczniczego Sycrest podczas ciąży, chyba że stan zdrowia matki wymaga leczenia asenapiną i potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach stwierdzono, że asenapina przenika do mleka samic podczas laktacji. Nie wiadomo, czy asenapina lub jej metabolity przenikają także do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem leczniczym Sycrest należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono upośledzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Asenapina może wywoływać senność i sedację, dlatego pacjenci powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu, kiedy pacjenci upewnią się, że lek nie działa na nich niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions - ADRs) związanymi ze stosowaniem asenapiny w badaniach klinicznych były senność i niepokój. Zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości. Pozostałe ciężkie działania niepożądane (ADRs) omówiono szczegółowo w punkcie 4.4.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano częstość występowania ADRs wywołanych przez asenapinę. Tabela przedstawia działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych i (lub) w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Wszystkie ADRs przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej grupie o określonej częstości występowania, ADRs przedstawiono w kolejności - według zmniejszającego się nasilenia.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje alergiczne		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zwiększony apetyt	Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój				
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Dystonia Akatyzyja Dyskineza Parkinsonizm Sedacja Zawroty głowy Zaburzenie smaku	Omdlenie Napad padaczkowy Zaburzenia pozapiramidowe Upośledzenie wymowy Zespół niespokojnych nóg	Złośliwy zespół neuroleptyczny	
Zaburzenia oka				Zaburzenia akomodacji	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia serca			Bradykardia zatokowa Blok odnogi pęczka Hisa Wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie Tachykardia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zator płucny	
Zaburzenia żołądka i jelit		Niedoczulica jamy ustnej Nudności Nadmierne wydzielanie śliny	Opuchnięty język Dysfagia Ból języka Parestezje w jamie ustnej Zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenie, powstawanie pęcherzy oraz stan zapalny)		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej			
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					Upadki*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztywność mięśni		Rabdomioli-za	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół z odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych Brak miesiączki	Ginekomastia Mlekotok	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie			

* Patrz poniżej podpunkt "Upadki"

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe

W badaniach klinicznych objawy pozapiramidowe częściej występowały u pacjentów leczonych asenapiną (15,4%) niż w grupie placebo (11,0%).

Wnioski z krótkotrwałych (6-tygodniowych) badań nad schizofrenią sugerują, że w przypadku akatyzy u pacjentów leczonych asenapiną istnieje związek pomiędzy dawką a uzyskiwaną reakcją, natomiast w przypadku parkinsonizmu obserwowano silniejszą odpowiedź po zastosowaniu większych dawek.

Na podstawie niewielkiego badania farmakokinetycznego w przypadku, kiedy nie zastosowano schematu stopniowego zwiększania dawki, u dzieci i młodzieży obserwowano większą podatność na dystonię podczas początkowego dawkowania asenapiny (patrz punkt 5.2). Częstość występowania dystonii podczas stopniowego zwiększania dawki w badaniach klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży była podobna jak obserwowana u dorosłych.

Zwiększenie masy ciała

W połączonych krótkotrwałych i długotrwałych badaniach nad schizofrenią i manią w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów dorosłych, średnia zmiana masy ciała w przypadku stosowania asenapiny wynosi 0,8 kg. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkotrwałych badaniach nad schizofrenią, wyniósł 5,3% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 2,3% w grupie placebo. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkotrwałych badaniach nad stanem pobudzenia maniakałnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych z zastosowaniem zmiennej dawki wyniósł 6,5% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 0,6% w grupie placebo.

Podczas 3-tygodniowego, randomizowanego z grupą kontrolną otrzymującą placebo badania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, średnia zmiana masy ciała między punktem początkowym a końcowym dla placebo i asenapiny w stałej dawce 2,5 mg, 5 mg i 10 mg podawanej dwa razy na dobę wynosiła odpowiednio 0,48, 1,72, 1,62 i 1,44 kg. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone w dniu 21. w stosunku do stanu początkowego) wyniósł 14,1% dla asenapiny w dawce 2,5 mg podawanej dwa razy na dobę, 8,9% dla asenapiny w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę i 9,2% dla asenapiny w dawce 10 mg podawanej dwa razy na dobę, w porównaniu z 1,1% dla placebo. W długotrwałym badaniu kontynuacyjnym (50 tygodni) całkowity odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (np. zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, w punkcie końcowym badania) wyniósł 34,8%. Całkowite średnie (SD) zwiększenie masy ciała w punkcie końcowym badania wyniosło 3,5 (5,76) kg.

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów w podeszłym wieku wynosiła 4,1%, w porównaniu do 0,3% w przypadku osób biorących udział w połączonej fazie 2. i 3. badania.

Upadki

U pacjentów może dojść do upadków wskutek jednego lub większej liczby następujących zdarzeń niepożądanych: senność, niedociśnienie ortostatyczne, zawroty głowy, objawy pozapiramidowe.

Enzymy wątrobowe

Powszechnie obserwowano przemijające, bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, aminotransferazy alaninowej (AlAT), aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), szczególnie we wczesnym etapie terapii.

Inne wnioski

U pacjentów leczonych asenapiną zgłaszano incydenty naczyniowo-mózgowe, jednakże nie ma dowodów na to, by częstość ich występowania przekraczała wartości oczekiwane u osób dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

Asenapina wykazuje właściwości znieczulające. Bezpośrednio po podaniu leku może wystąpić niedoczulica ust oraz parestezje w jamie ustnej. Stany te zazwyczaj ustępują w ciągu 1 godziny.

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych asenapiną zgłaszano przypadki ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktoidalne, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk języka i obrzęk gardła.

Dzieci i młodzież

Asenapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Działania niepożądane o znaczeniu klinicznym występujące w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi oraz z udziałem dzieci i młodzieży ze schizofrenią były podobne do tych obserwowanych w badaniach z udziałem pacjentów dorosłych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi i z udziałem pacjentów dorosłych ze schizofrenią.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (u \geq 5% pacjentów i co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo) były senność, sedacja, zawroty głowy, zaburzenia smaku, niedoczulica jamy ustnej, parestezje w jamie ustnej, nudności, zwiększony apetyt, zmęczenie i zwiększenie masy ciała (patrz „Zwiększenie masy ciała”, powyżej).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u \geq 5% pacjentów i co najmniej dwukrotnie częściej niż w grupie otrzymującej placebo), występującymi u dzieci i młodzieży ze schizofrenią były senność, sedacja, akatyzja, zawroty głowy i niedoczulica jamy ustnej. W grupach badanych otrzymujących produkt leczniczy Sycrest w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (9,5% pacjentów) i 5 mg dwa razy na dobę (13,1% pacjentów) było również znamienne więcej pacjentów z przyrostem masy ciała \geq 7% (od początku do końca badania) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (3,1% pacjentów).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłoszono kilka przypadków przedawkowania asenapiny. Dotyczyły one dawek od 15 mg do 400 mg. W większości przypadków nie było jasne, czy zażyto asenapinę w postaci podjęzykowej. Do działań niepożądanych związanych z przedawkowaniem należało pobudzenie i dezorientacja, akatyzja,

dystonia twarzowo-ustna, sedacja i bezobjawowe zdarzenia stwierdzone w EKG (bradykardia, zespoły nadkomorowe, opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego).

Brak informacji na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Sycrest. Nie istnieje żadne swoiste antidotum. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu kilku produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące, polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Niedociśnienie i zapaść układu krążenia należy leczyć za pomocą odpowiednich środków, w tym płynów dożylnych i (lub) sympatykomimetyków (nie należy stosować epinefryny i dopaminy, ponieważ stymulacja receptorów beta może nasilić niedociśnienie w obecności blokady receptorów alfa wywołanej przez produkt leczniczy Sycrest). W przypadku ciężkich objawów pozapiramidowych należy podać antycholinergiczne produkty lecznicze. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjenta aż do uzyskania poprawy jego stanu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psycholeptyki, leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AH05

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny nie został w pełni poznany, jednak jej farmakologia receptorowa sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT_{2A}. Działanie kliniczne asenapiny może wynikać również z działania na inne receptory, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ i receptory α ₂-adrenergiczne.

Działanie farmakodynamiczne

Asenapina wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów serotoniny 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ i 5-HT₇, receptorów dopaminowych D₂, D₃, D₄ i D₁, receptorów α ₁ i α ₂-adrenergicznych i receptorów histaminowych H₁ oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów H₂. W badaniach *in vitro* asenapina wywiera antagonistyczne działanie na te receptory. Asenapina nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I

Skuteczność asenapiny w leczeniu maniakalnego (DSM-IV) lub mieszanego epizodu w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I z objawami psychotycznymi lub bez takich objawów, oceniano w dwóch podobnie zaplanowanych, randomizowanych 3-tygodniowych badaniach w monoterapii z zastosowaniem zmiennej dawki i z użyciem grup kontrolnych otrzymujących placebo oraz substancję czynną porównawczą (olanzapinę), prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, w których uczestniczyło odpowiednio 488 i 489 pacjentów. Wszyscy pacjenci spełniali kryteria diagnostyczne DSM-IV zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I, obecnie – epizod maniakalny (DSM-IV 296,4x) lub mieszany (DSM-IV 296,6x), a liczba punktów na skali Y-MRS (ang. *Young Mania Rating Scale* – Y-MRS) podczas wizyty przesiewowej i na początku badania wynosiła ≥ 20 . Z omawianych badań wykluczano pacjentów z szybką zmianą faz (*rapid cycling*). Stwierdzono, że asenapina charakteryzuje się wyższą skutecznością niż placebo pod względem łagodzenia objawów maniakalnych w okresie 3 tygodni. Wartości estymatorów punktowych [95% CI] dla zmiany liczby punktów na skali Y-MRS w okresie od początku badania do punktu końcowego przy zastosowaniu metody LOCF w obu badaniach były następujące:

-11,5 [-13,0; -10,0] dla asenapiny w porównaniu z -7,8 [-10,0; -5,6] dla placebo oraz -10,8 [-12,3; -9,3] dla asenapiny w porównaniu z -5,5 [-7,5; -3,5] dla placebo.

Statystycznie istotną różnicę między asenapiną a placebo stwierdzono już w 2 dniu.

Pacjenci biorący udział w omawianych dwóch 3-tygodniowych badaniach kluczowych byli obserwowani przez kolejne 9 tygodni w ramach badania kontynuacyjnego. W badaniu tym wykazano utrzymywanie się działania leczniczego w trakcie epizodu, po 12 tygodniach leczenia randomizowanego.

W jednym 3-tygodniowym badaniu, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem stałej dawki, w grupach równoległych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występował ostry epizod maniaka lub mieszany epizod, z udziałem 367 pacjentów, spośród których 126 pacjentów otrzymywało placebo, 122 pacjentów otrzymywało asenapinę w dawce 5 mg dwa razy na dobę (ang. BID) i 119 pacjentów otrzymywało asenapinę w dawce 10 mg BID, potwierdziła się pierwszorzędowa hipoteza dotycząca skuteczności. Wykazano wyższość obu dawek asenapiny (5 mg BID i 10 mg BID) w stosunku do placebo oraz statystycznie istotną poprawę zmiany łącznego wyniku Y-MRS w dniu 21. względem wartości początkowej, w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Na podstawie analizy LOCF z uwzględnieniem wszystkich leczonych pacjentów, różnica zmiany średniej łącznego wyniku Y-MRS wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least squares* - LS) od wartości początkowej do dnia 21. pomiędzy asenapiną w dawce 5 mg BID a placebo, wynosiła -3,1 punkty (95% CI [-5,7, -0,5]; wartość $p = 0,0183$). Różnica zmiany średniej łącznego wyniku Y-MRS wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) od wartości początkowej do dnia 21. pomiędzy asenapiną w dawce 10 mg BID a placebo wynosiła -3,0 punkty (95% CI [-5,6, -0,4]; wartość $p = 0,0244$). Statystycznie istotna różnica pomiędzy asenapiną a placebo została odnotowana już w dniu 2. W tym krótkotrwałym badaniu z grupą kontrolną, z zastosowaniem stałej dawki nie stwierdzono dodatkowych korzyści ze stosowania dawki 10 mg dwa razy na dobę w porównaniu z dawką 5 mg dwa razy na dobę.

W trwającym 12 tygodni badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem 326 pacjentów z maniaka lub mieszanym epizodem w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I, wykazującym lub niewykazującym cech psychotycznych, u których występowała niekompletna odpowiedź na 2-tygodniową monoterapię litem lub walproinianem w terapeutycznych stężeniach w osoczu, dodanie asenapiny jako terapii pomocniczej spowodowało uzyskanie większej skuteczności, w porównaniu do monoterapii litem lub walproinianem w 3 tygodniu (estymaty punktowe [PU 95%] dla zmiany wyniku w skali YMRS od początku badań do wystąpienia punktu końcowego uzyskane za pomocą analizy LOCF wynosiły: -10,3 [-11,9; -8,8] dla asenapiny i -7,9 [-9,4; -6,4] dla placebo) oraz w 12 tygodniu (-12,7 [-14,5; -10,9] dla asenapiny oraz -9,3 [-11,8; -7,6] dla placebo) w zmniejszeniu objawów maniaka.

Dzieci i młodzież

Asenapina nie jest wskazana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.2).

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Sycrest oceniano u 403 pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, uczestniczącymi w pojedynczym, trwającym 3 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Z tych pacjentów 302 otrzymywało produkt leczniczy Sycrest w stałej dawce mieszczącej się w zakresie od 2,5 mg do 10 mg dwa razy na dobę. Wyniki badania wykazały statystycznie istotną przewagę produktu leczniczego Sycrest w każdej z trzech badanych dawek pod względem poprawy całkowitej punktacji w skali YMRS, mierzonej w postaci zmiany punktacji w dniu 21. w stosunku do punktacji wyjściowej, w porównaniu z punktacją w grupie kontrolnej. Długotrwała skuteczność stosowania nie mogła być określona w 50-tygodniowym, otwartym badaniu kontynuacyjnym, bez grupy kontrolnej. Istotne klinicznie działania niepożądane stwierdzone w badaniach z udziałem dzieci i młodzieży były na ogół podobne do działań niepożądanych obserwowanych w badaniach z udziałem osób dorosłych. Działania niepożądane związane z leczeniem, dotyczące zwiększenia masy ciała i profilu lipidowego osocza, wydawały się jednak silniejsze niż te, które obserwowano w badaniach klinicznych z udziałem osób dorosłych.

Nie wykazano skuteczności produktu leczniczego Sycrest w trwającym 8 tygodni, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym badaniu, w którym

stosowano produkt w stałej dawce (2,5 mg lub 5 mg dwa razy na dobę), z udziałem 306 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży (12-17 lat) ze schizofrenią.

Badania produktu leczniczego Sycrest z udziałem dzieci i młodzieży prowadzono z zastosowaniem aromatyzowanych tabletek podjęzykowych. Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań nad produktem leczniczym Sycrest w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podjęzykowym asenapina ulega szybkiemu wchłanianiu i osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 0,5 do 1,5 godziny. Biodostępność bezwzględna po podjęzykowym podaniu 5 mg asenapiny wynosi 35%. Biodostępność bezwzględna asenapiny po połknięciu jest niska (< 2% w przypadku tabletki doustnej). Spożycie wody kilka (2 lub 5) minut po podaniu asenapiny zmniejsza (o odpowiednio 19% i 10%) ekspozycję na asenapinę, dlatego po przyjęciu leku przez 10 minut nie należy spożywać pokarmów ani napojów (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Asenapina ulega szybkiej dystrybucji i ma dużą objętość dystrybucji (około 20–25 l/kg), co świadczy o znacznej dystrybucji pozanaczyniowej. Asenapina silnie (w 95%) wiąże się z białkami osocza, w tym albuminą i α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

Asenapina jest szybko metabolizowana. Główne ścieżki metaboliczne asenapiny to bezpośrednia glukuronidacja (za pośrednictwem UGT1A4), oksydacja za pośrednictwem cytochromu P450 (głównie CYP1A2, z udziałem 2D6 i 3A4) oraz demetylacja. W badaniu *in vivo* na ludziach, z użyciem asenapiny znakowanej izotopem radioaktywnym, przeważającym związkiem obecnym w osoczu był N⁺-glukuronid asenapiny; do innych należały N-desmetyloasenapina, glukuronid N-karbamylu N-desmetyloasenapiny oraz w mniejszych ilościach asenapina w postaci niezmienionej. Produkt leczniczy Sycrest zawdzięcza swe działanie głównie związkowi macierzystemu.

Asenapina jest słabym inhibitorem CYP2D6. W hodowlach ludzkich hepatocytów asenapina nie indukuje działania CYP1A2 lub CYP3A4. Podawanie asenapiny jednocześnie ze znanymi inhibitorami, induktorami lub substratami tych ścieżek metabolicznych zostało przebadane w szeregu badań interakcji między lekami (patrz punkt 4.5).

Eliminacja

Asenapina jest związkiem ulegającym szybkiej eliminacji. Jej klirens po podaniu dożylnym wynosi 52 l/h. W badaniu rozkładu masy większość radioaktywnej dawki została wydalona z moczem (około 50%) i kałem (około 40%). Jedyne niewielka ilość została wydalona z kałem (5–16%) w postaci niezmienionej. Po początkowej szybszej fazie dystrybucji terminalny okres półtrwania asenapiny w fazie eliminacji wynosi około 24 h.

Liniowość lub nielineowość

Zwiększenie dawki z 5 mg do 10 mg przy podawaniu leku dwa razy na dobę (zwiększenie dwukrotne) skutkuje mniejszym niż liniowe (1,7 raza) zwiększeniem, zarówno ekspozycji, jak i maksymalnego stężenia. Mniejsze niż proporcjonalne zwiększenie C_{max} i AUC z dawką może być związane z ograniczonym wchłanianiem ze śluzówki jamy ustnej po podaniu podjęzykowym.

W przypadku dawkowania dwa razy na dobę, stan stacjonarny jest uzyskiwany w ciągu 3 dni. Właściwości farmakokinetyczne asenapiny w stanie stacjonarnym są podobne do farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka asenapiny u pacjentów z łagodnymi (Child-Pugh A) lub umiarkowanymi (Child-Pugh B) zaburzeniami czynności wątroby oraz pacjentów z prawidłową czynnością wątroby jest podobna. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child-Pugh C) obserwowano siedmiokrotne zwiększenie ekspozycji na asenapinę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zarówno u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu, jak i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek farmakokinetyka asenapiny po jednorazowym podaniu 5 mg jest podobna. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów chorych na ciężkie zaburzenia czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosił poniżej 15 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (pomiędzy 65. i 85. rokiem życia) ekspozycja na asenapinę jest o około 30% większa niż u młodszych dorosłych pacjentów.

Dzieci i młodzież

W ramach badania parametrów farmakokinetycznych asenapiny prowadzonego z zastosowaniem niearomatyzowanych tabletek podjęzykowych w dawce 5 mg dwa razy na dobę u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat włącznie), parametry farmakokinetyczne były podobne do parametrów farmakokinetycznych obserwowanych u osób dorosłych. U młodzieży dawka 10 mg podawana dwa razy na dobę nie spowodowała zwiększonej ekspozycji w porównaniu z dawką 5 mg podawaną dwa razy na dobę.

W ramach drugiego badania parametrów farmakokinetycznych asenapiny prowadzonego z zastosowaniem aromatyzowanych tabletek podjęzykowych, podawanie dawki 10 mg dwa razy na dobę dzieciom i młodzieży (w wieku od 10 do 17 lat włącznie) powodowało zwiększenie ekspozycji, w przybliżeniu proporcjonalne do dawki, w porównaniu z ekspozycją w przypadku stosowania dawki 5 mg dwa razy na dobę.

Płeć

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują na brak wpływu płci na farmakokinetykę asenapiny.

Rasa

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują na brak istotnego klinicznie wpływu rasy na farmakokinetykę asenapiny.

Palenie tytoniu

Populacyjne badania farmakokinetyczne wskazują, że palenie tytoniu, które indukuje CYP1A2, nie ma wpływu na klirens asenapiny. W badaniu dedykowanym palenie tytoniu podczas przyjęcia pojedynczej podjęzykowej dawki 5 mg nie miało wpływu na farmakokinetykę asenapiny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu leku szczurom i psom stwierdzono efekty farmakologiczne wymuszające ograniczenie dawki, takie jak sedacja. Obserwowano również zaburzenia związane z wpływem prolaktyny na gruczoły piersiowe i ruję. U psów wysokie doustne dawki wywoływały hepatotoksyczność, której nie obserwowano po wielokrotnym podawaniu dożylnym. Asenapina cechuje się lekkim powinowactwem do tkanek zawierających melaninę, jednak podczas badań *in vitro* nie wykazała działania fototoksycznego. Badanie histopatologiczne oczu psów długotrwale leczonych asenapiną nie wykazało żadnych oznak toksyczności ocznej, co dowodzi braku zagrożenia fototoksycznego. W szeregu testów asenapina nie wykazała działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości po

podaniu podskórnym u szczurów i myszy nie zaobserwowano nasilenia występowania guzów. W badaniach przedklinicznych skutki działania leku obserwowano jedynie w przypadku ekspozycji uznawanych za znacznie przewyższające maksymalną ekspozycję u człowieka, co dowodzi małego znaczenia dla stosowania klinicznego.

Asenapina nie upośledzała płodności u szczurów i nie była teratogenna u szczurów i królików. W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję, prowadzonych na szczurach i królikach, stwierdzono toksyczny wpływ leku na płód. Asenapina wywierała toksyczne działanie u matki o nasileniu łagodnym oraz lekkie opóźnienie rozwoju szkieletu u płodu. Po doustnym podaniu asenapiny ciężarnym samicom królika podczas fazy organogenezy w dużej dawce wynoszącej 15 mg/kg^{-1} podawanej dwa razy na dobę, wykazano jej negatywny wpływ na masę ciała. W wyniku podawania tej dawki masa ciała płodu uległa zmniejszeniu. Po dożylnym podaniu asenapiny ciężarnym samicom królika nie zaobserwowano oznak embriotoksyczności. U szczurów, po podawaniu doustnym i dożylnym podczas organogenezy i ciąży, zaobserwowano toksyczne działanie na zarodek i płód (zwiększona poimplantacyjna utrata płodów, zmniejszona masa ciała płodów oraz opóźnione kostnienie). U potomstwa samic szczura, którym podawano lek podczas ciąży i laktacji, obserwowano zwiększoną śmiertelność noworodków. Wnioski z badania przeprowadzonego metodą cross-fostering (wychowania krzyżowego) wskazują, że wywołana przez asenapinę utrata około- i pourodzeniowa jest spowodowana upośledzeniem potomstwa, a niezmienionym zachowaniem samic w stosunku do ich potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna
Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią. Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zafoliowane blistry aluminiowe w kartonikach zawierających 20, 60 lub 100 tabletek podjęzykowych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 września 2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 05 maja 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK (5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę podjęzykowa zawiera 5 mg asenapiny (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek podjęzykowych
60 tabletek podjęzykowych
100 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Blister z odrywalną folią. Nie kruszyć, nie żuć ani nie połykać leku.
Należy trzymać tabletkę pod językiem aż do jej rozpuszczenia.
Przez 10 minut po zażyciu tabletki nie jeść ani nie pić.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/001 20 tabletek podjęzykowych
EU/1/10/640/002 60 tabletek podjęzykowych
EU/1/10/640/003 100 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sycrest 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

N.V. Organon

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

KARTONIK (10 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę podjęzykowa zawiera 10 mg asenapiny (w postaci maleinianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 tabletek podjęzykowych
60 tabletek podjęzykowych
100 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podjęzykowe.
Blister z odrywalną folią. Nie kruszyć, nie żuć ani nie połykać leku.
Należy trzymać tabletkę pod językiem aż do jej rozpuszczenia.
Przez 10 minut po zażyciu tabletki nie jeść ani nie pić.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/004 20 tabletek podjęzykowych
EU/1/10/640/005 60 tabletek podjęzykowych
EU/1/10/640/006 100 tabletek podjęzykowych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Sycrest 10 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (10 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

N.V. Organon

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe
Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sycrest i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sycrest
3. Jak przyjmować lek Sycrest
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sycrest
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sycrest i w jakim celu się go stosuje

Sycrest zawiera substancję czynną asenapinę. Lek ten należy do grupy leków zwanych lekami przeciwpsychotycznymi. Sycrest jest stosowany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich epizodów maniakalnych w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych typu I u osób dorosłych. Leki przeciwpsychotyczne oddziałują na związki chemiczne (neurotransmitery) umożliwiające komunikację pomiędzy komórkami nerwowymi. Choroby, które wpływają na mózg, takie jak choroby afektywne dwubiegunowe typu I, mogą być spowodowane zaburzeniem równowagi pewnych związków chemicznych (np. dopaminy i serotoniny) w mózgu, czego skutkiem są niektóre objawy chorobowe. Dokładny mechanizm działania tego leku jest nieznan, jednak uważa się, że równoważy on stężenie tych substancji chemicznych.

Epizody maniakalne związane z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I to stany charakteryzujące się objawami takimi, jak: podekscytowanie, nadmiar energii, potrzeba dużo mniejszej ilości snu niż zwykle, bardzo szybka mowa z gonitwą myśli i czasami silna drażliwość.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sycrest

Kiedy nie przyjmować leku Sycrest

Jeśli pacjent ma uczulenie na asenapinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sycrest należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Nie przebadano działania leku Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku z demencją, jednak w przypadku pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, leczonych podobnymi lekami występuje zwiększone ryzyko udaru lub zgonu. Lek Sycrest nie został zatwierdzony do leczenia pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem i nie jest zalecany do stosowania w tej konkretnej grupie pacjentów.

Lek Sycrest może obniżać ciśnienie krwi. We wczesnym etapie leczenia niektórzy pacjenci mogą doznawać omdleń, zwłaszcza podczas wstawania z pozycji leżącej lub siedzącej. Stan pacjenta zazwyczaj samoistnie się poprawia, lecz jeżeli tak się nie stanie, należy zgłosić się do lekarza. Może być konieczne dostosowanie dawki.

Asenapina może powodować senność, nagły spadek ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zmiany w zdolności poruszania się oraz utrzymania równowagi, które mogą być przyczyną upadków i w ich wyniku złamań lub innych urazów. Pacjenci, u których istnieje ryzyko wystąpienia upadku powinni zostać zbadani przed przepisaniem asenapiny.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi jeden z następujących objawów

- mimowolne rytmiczne ruchy języka, ust i twarzy. Konieczne może być wycofanie leku Sycrest.
- gorączka, silne zeszywnienie mięśni, pocenie się lub obniżenie poziomu świadomości (zaburzenie zwane „złośliwym zespołem neuroleptycznym”). Konieczne może być natychmiastowe rozpoczęcie leczenia.

Należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Sycrest:

- jeżeli u pacjenta stwierdzono stan objawiający się wysoką temperaturą i zeszywnieniem mięśni (tzw. złośliwy zespół neuroleptyczny),
- jeżeli u pacjenta występują nieprawidłowe ruchy języka lub twarzy (dyskineza późna); należy pamiętać, że oba powyższe stany mogą być wywołane przez ten rodzaj leku,
- jeżeli u pacjenta stwierdzono chorobę serca lub pacjent bierze leki, które mogą obniżać ciśnienie krwi,
- jeżeli u pacjenta stwierdzono cukrzycę lub skłonność do cukrzycy,
- jeżeli u pacjenta stwierdzono chorobę Parkinsona lub otępienie,
- jeżeli pacjent ma padaczkę (napady drgawek),
- jeżeli u pacjenta występują trudności z połykaniem (dysfagia),
- jeżeli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nie powinien zażywać leku Sycrest,
- jeżeli u pacjenta występują trudności z kontrolą wewnętrznej i zewnętrznej temperatury ciała,
- jeżeli u pacjenta występują myśli samobójcze,
- jeżeli u pacjenta występuje zbyt duże stężenie prolaktyny we krwi (hiperprolaktynemia).

Jeżeli pacjenta dotyczy którekolwiek z powyższych stwierdzeń, należy o tym powiedzieć lekarzowi. Możliwe, że konieczna będzie modyfikacja dawki lub tymczasowa obserwacja. Jeżeli podczas stosowania leku Sycrest wystąpi którykolwiek z powyższych stanów lub ulegnie on zaostrzeniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Sycrest u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Sycrest a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą obniżać lub nasilać działanie leku Sycrest.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami, Sycrest powinien być przyjmowany jako ostatni.

Należy powiedzieć lekarzowi o zażywaniu leków przeciwdepresyjnych (w szczególności fluwoksaminy, paroksetyny i fluoksetyny), ponieważ konieczna może być zmiana dawki leku Sycrest lub leku przeciwdepresyjnego.

Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leków na chorobę Parkinsona (takich jak lewodopa), ponieważ ten lek może zmniejszać ich skuteczność.

Z uwagi na to, że Sycrest działa głównie w mózgu, jednoczesne zażywanie innych leków (lub alkoholu), które również działają w mózgu, może spowodować zwiększony wpływ na jego czynność.

Ze względu na to, że Sycrest może obniżać ciśnienie krwi, należy zachować ostrożność podczas stosowania leku Sycrest wraz z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi.

Stosowanie leku Sycrest z jedzeniem, pić i alkoholem

Przez 10 minut po przyjęciu tego leku nie należy jeść ani pić.

Podczas stosowania tego leku należy unikać spożywania alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy zażywać leku Sycrest podczas ciąży, chyba że takie jest zalecenie lekarza. Kobiety w ciąży lub planujące ciążę, które zażywają ten lek, powinny bezzwłocznie skontaktować się z lekarzem, który podejmie decyzję dotyczącą dalszej terapii.

U noworodków, których matki stosowały lek Sycrest w ostatnim trymestrze (ostatnie 3 miesiące ciąży), mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem. W razie zaobserwowania takich objawów u swojego dziecka, należy skontaktować się z lekarzem.

Podczas stosowania leku Sycrest nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sycrest może powodować senność lub uspokojenie. Z tego względu przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy upewnić się, że koncentracja i szybkości reakcji nie pogorszyły się.

3. Jak przyjmować lek Sycrest

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

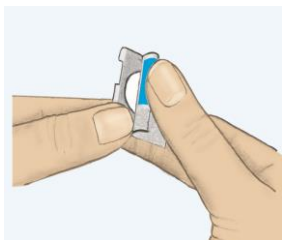
Zalecana dawka leku to tabletki podjęzykowa zawierająca 5 mg lub 10 mg, przyjmowana dwa razy na dobę. Jedną tabletkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.

Instrukcje użycia

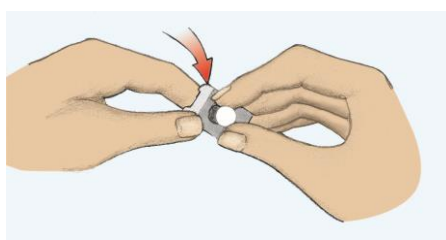
Lek Sycrest jest przeznaczony do stosowania podjęzykowego.

Stosowanie leku Sycrest nie jest wskazane u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować go tak jak opisano poniżej. Stosowanie tego leku może nie być skuteczne u pacjentów, którzy nie są w stanie przyjmować go tak jak opisano poniżej.

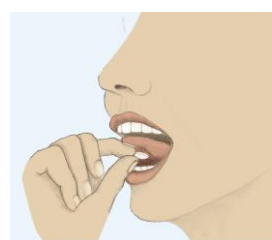
- Należy wyjąć tabletkę podjęzykową z blistra jedynie wtedy, kiedy pacjent jest gotowy do jej zażycia.
- Należy dotykać tabletki suchymi rękami.
- Nie należy wyciskać tabletki przez blister. Opakowania nie należy przecinać ani rozdzierać.
- Folię należy oddzielić od blistra (Rys. 1).
- Delikatnie wyjąć tabletkę (Rys. 2). Nie należy kruszyć tabletki.
- Aby zapewnić optymalne wchłanianie, należy umieścić tabletkę pod językiem aż do jej całkowitego rozpuszczenia (Rys. 3). Tabletki rozpuści się w ślinie w ciągu kilku sekund.
- Nie należy żuć ani połykać tabletek.
- Przez 10 minut po zażyciu tabletki nie należy jeść ani pić.



Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sycrest

W przypadku zażycia zbyt dużej dawki leku Sycrest należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Opakowanie z lekiem należy nosić przy sobie. Po przedawkowaniu leku pacjent może odczuwać senność lub zmęczenie, mogą wystąpić nieprawidłowe ruchy ciała, problemy ze stanem i chodzeniem, zawroty głowy wskutek niskiego ciśnienia krwi oraz uczucie pobudzenia i dezorientacji.

Pominięcie przyjęcia leku Sycrest

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku pominięcia jednej dawki należy zażyć kolejną o stałej porze. W przypadku pominięcia dwóch lub większej liczby dawek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przerwanie stosowania leku Sycrest

W przypadku przerwania stosowania leku Sycrest, działanie leku zniknie. Nie należy przerywać stosowania leku, ponieważ może to spowodować nawrót objawów, chyba że lekarz zaleci przerwanie terapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania tego leku zgłaszano przypadki ciężkich działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek z następujących objawów, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- reakcji alergicznych (zwykle obejmują skojarzenie objawów, takich jak trudności z oddychaniem lub przełykaniem, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, wysypkę na skórze, świąd i przyspieszone bicie serca),
- nagłego wzrostu temperatury ciała z poceniem się, szybkiego bicia serca, silnego zeszywnienia mięśni, uczucia dezorientacji i zmiennego ciśnienia krwi, które może prowadzić do śpiączki,
- drgawek, ataków lub napadów,
- omdlenia,
- upadki, które mogą nastąpić wskutek jednego lub większej liczby zdarzeń niepożądanych, takich jak: senność, nagły spadek ciśnienia krwi podczas wstawania, zawroty głowy i zaburzenia zdolności poruszania się oraz utrzymania równowagi.

Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują:

- objawy zwiększonego stężenia cukru we krwi, takie jak nadmierne pragnienie, nadmierne uczucie głodu lub częste oddawanie moczu, osłabienie lub zaostrzenie cukrzycy,
- nieprawidłowe, rytmiczne ruchy języka lub inne niekontrolowane ruchy języka, ust, policzków lub szczęki, które mogą obejmować także ramiona i nogi.

Do innych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem tego leku należą:

Działania niepożądane występujące bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 osoby na 10):

- niepokój,
- senność.

Działania niepożądane występujące często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 10):

- zwiększenie masy ciała,
- zwiększony apetyt,
- powolne lub przewlekłe skurcze mięśni,
- niepokój,
- mimowolne skurcze mięśni,
- spowolnienie ruchów, drżenie,
- uspokojenie,
- zawroty głowy,
- nudności,
- zmiana odczuwania smaku,
- uczucie drętwienia języka lub w ustach,
- zwiększenie wydzielania śliny (ślinotok),
- napężenie mięśni,
- zmęczenie,
- zwiększenie stężenia białek wątrobowych.

Działania niepożądane występujące niezbyt często (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 100):

- nieprawidłowe ruchy mięśni: zespół objawów określanych jako objawy pozapiramidowe, który może obejmować niektóre spośród następujących oznak: nieprawidłowe ruchy mięśni, języka lub szczęki, spowolnione lub powtarzające się skurcze mięśni, skurcze mięśni, drżenie, nieprawidłowe ruchy oczu, mimowolne skurcze mięśni, spowolnienie ruchów lub niepokój,
- nieprzyjemne odczucia w nogach (objawy zwane także zespołem niespokojnych nóg),
- problemy z mową,
- nieprawidłowo niskie lub szybkie tętno,
- blok serca,
- nieprawidłowy zapis EKG (wydłużenie odstępu QT),
- niskie ciśnienie krwi przy wstawaniu,
- niskie ciśnienie krwi,
- cierpięcie języka lub jamy ustnej,
- opuchlizna lub bolesność języka,
- trudności w przełykaniu,
- owrzodzenia, ból, zaczerwienienie, obrzęk i pęcherze w jamie ustnej,
- zaburzenia czynności seksualnych,
- nieregularne miesiączki.

Działania niepożądane występujące rzadko (mogą występować nie częściej niż u 1 osoby na 1000):

- zmiany liczby białych krwinek,
- trudności w skupianiu wzroku,
- skrzepliny krwi w naczyniach krwionośnych doprowadzających krew do płuc powodujące ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu,
- choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionymi bólami,
- powiększenie piersi u mężczyzn,
- wyciekanie mleka lub płynu z piersi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki

zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Sycrest

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać ten lek w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią.

Produkt nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sycrest

- Substancją czynną leku jest asenapina.
- Każda tabletki podjęzykowa leku Sycrest 5 mg zawiera 5 mg asenapiny.
- Każda tabletki podjęzykowa leku Sycrest 10 mg zawiera 10 mg asenapiny.
- Dokładna dawka jest podana na opakowaniu leku Sycrest.
- Pozostałe składniki to żelatyna i mannitol (E 421).

Jak wygląda lek Sycrest i co zawiera opakowanie

Tabletki podjęzykowe 5 mg są okrągłe, barwy białej do białawej, z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie.

Tabletki podjęzykowe 10 mg są okrągłe, barwy białej do białawej, z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie.

Tabletki podjęzykowe są pakowane w zafoliowane blistry zawierające 10 tabletek. Opakowanie może zawierać 20, 60 lub 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.