

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sycrest 5 mg comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține asenapină 5 mg (sub formă de maleat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimate sublinguale, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "5" pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sycrest este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate cu tulburarea bipolară de tip I la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de Sycrest în monoterapie este de 5 mg de două ori pe zi. Trebuie luată o doză dimineața și una seara. Doza poate fi crescută la 10 mg de două ori pe zi în funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitate. Vezi pct. 5.1. În cazul terapiei asociate, se recomandă o doză inițială de 5 mg de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, doza poate fi crescută la 10 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sycrest trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârstă egală sau mai mare de 65 ani. Datele farmacocinetice disponibile sunt descrise la pct. 5.2.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență cu asenapină în cazul pacienților cu insuficiență renală severă care au clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Pentru cazul unor pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), nu se poate exclude posibilitatea de concentrații plasmatice crescute de asenapină și se recomandă precauție. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), s-a observat o creștere de 7 ori a expunerii la asenapină. Astfel, Sycrest nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu farmacocinetic și un studiu de eficacitate și siguranță pe termen scurt la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani), cu episoade maniacale sau mixte asociate cu

tulburare bipolară de tip I. Siguranța pe termen lung la acest grup de pacienți a fost evaluată într-un studiu extins, necontrolat, deschis, cu durată de 50 săptămâni. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1. și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind schema de dozaj.

Mod de administrare

Comprimatul nu trebuie scos din blister până când pacientul nu este gata să îl ia. Atingerea comprimatului trebuie să se facă cu mâinile uscate. Comprimatul nu trebuie împins prin ambalajul comprimatului. Ambalajul comprimatului nu trebuie tăiat sau rupt. Abțibildul colorat trebuie dezlipit și comprimatul trebuie scos încet. Comprimatul nu trebuie strivit.

Pentru a asigura o absorbție optimă, comprimatul sublingual de Sycrest trebuie pus sub limbă și lăsat să se dizolve complet. Comprimatul se va dizolva în salivă în câteva secunde. Comprimatele sublinguale de Sycrest nu trebuie mestecate sau înghițite. Trebuie evitată ingestia de alimente și băuturi timp de 10 minute după administrare.

Când este administrat în asociere cu alte medicamente, Sycrest trebuie luat ultimul.

Tratamentul cu Sycrest nu este indicat la pacienții care nu au capacitatea de a urma această metodă de administrare, având în vedere că biodisponibilitatea asenapinei când este înghițită este scăzută (< 2 % cu o formulare de comprimat oral).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată cu demența

Pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu demența tratați cu substanțe antipsihotice au un risc crescut de deces.

Sycrest nu este aprobat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată cu demența și nu se recomandă utilizarea pentru acest grup particular de pacienți.

Sindrom neuroleptic malign

În cazul antipsihoticelor, incluzând asenapina, a fost raportată apariția sindromului neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă, alterarea conștienței și creșterea concentrațiilor serice de creatin fosfokinază. Alte semne clinice pot include mioglobinurie (rabdmioliză) și insuficiență renală acută.

Dacă la un pacient apar semne și simptome indicând SNM, trebuie întreruptă administrarea de Sycrest.

Convulsii

În studiile clinice, au fost raportate ocazional cazuri de convulsii în timpul tratamentului cu asenapină. De aceea, Sycrest trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au în antecedente tulburare convulsivă sau care au afecțiuni asociate cu convulsii.

Suicid

Posibilitatea unei tentative de suicid este inerentă în tulburările psihotice și în tulburarea afectivă bipolară și pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.

Hipotensiune ortostatică

Asenapina poate induce hipotensiune ortostatică și sincopă, mai ales la începutul tratamentului, acestea reflectă probabil proprietățile antagoniste α 1-adrenergice. În mod particular pacienții vârstnici prezintă un risc pentru hipotensiune ortostatică (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, s-au raportat ocazional cazuri de sincopă în timpul tratamentului cu Sycrest. Sycrest trebuie utilizat cu precauție la

pacienți vârstnici și la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de ex. insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie miocardică, tulburări de conducere), afecțiune cerebrovasculară sau afecțiuni care predispun pacientul la hipotensiune arterială (de ex. deshidratare și hipovolemie).

Diskinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste la nivelul receptorului dopaminei s-au asociat cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare, ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. În studiile clinice, s-au raportat ocazional cazuri de diskinezie tardivă în timpul tratamentului cu asenapină. Debutul simptomelor extrapiramidale reprezintă un factor de risc pentru diskinezia tardivă. Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă la un pacient care ia Sycrest, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Hiperprolactinemia

S-au observat creșteri ale concentrațiilor de prolactină la unii dintre pacienții aflați în tratament cu Sycrest. În studiile clinice, au fost raportate puține reacții adverse legate de concentrațiile anormale de prolactină.

Intervalul QT

Prelungirea semnificativă clinic a intervalului QT nu pare să se asocieze cu asenapina. Este necesară precauție când se prescrie Sycrest la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT și în cazul utilizării concomitente împreună cu alte medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Hiperglicemia și diabetul zaharat

S-a raportat ocazional hiperglicemie sau agravarea diabetului preexistent, în timpul tratamentului cu asenapină. Evaluarea corelației dintre utilizarea antipsihoticelor atipice și tulburările metabolismului glucidic este complicată de posibilitatea unei creșteri a riscului bazal de diabet zaharat la pacienții cu schizofrenie sau tulburare bipolară și de incidența în creștere a diabetului zaharat în populația generală. Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat.

Disfagia

Tulburările de motilitate esofagiană și aspirația au fost asociate cu tratamentul antipsihotic. Au fost raportate cazuri ocazionale de disfagie la pacienții tratați cu Sycrest.

Reglarea temperaturii corporale

Afectarea capacității organismului de a-și reduce temperatura centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Din studiile clinice, s-a concluzionat că afectarea semnificativă clinic a reglării temperaturii corpului nu pare să fie asociată cu asenapina. Este recomandată o grijă corespunzătoare când se prescrie Sycrest la pacienții care vor trece prin condiții ce pot contribui la o creștere a temperaturii centrale corporale, cum ar fi exerciții fizice intense, expunere la căldură extremă, administrare concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau dacă va fi supus deshidratării.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă

Expunerea la asenapină este crescută de 7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C). De aceea, la acești pacienți nu este recomandat Sycrest.

Boala Parkinson sau demența cu corpi Lewy

Atunci când prescriu Sycrest, medicii trebuie să evalueze riscurile versus beneficiile la pacienții cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL), deoarece ambele grupuri pot avea un risc crescut atât pentru sindrom neuroleptic malign cât și pentru o sensibilitate crescută la antipsihotice. Această sensibilitate crescută se poate manifesta prin stare de confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, suplimentar față de simptomele extrapiramidale.

Căderi

Asenapina poate provoca reacții adverse cum sunt somnolență, hipotensiune arterială ortostatică, amețeală și simptome extrapiramidale, care pot duce la căderi și, în consecință, la fracturi sau alte leziuni. Pacienții cu risc pentru căderi ar trebui evaluați înainte să li se prescrie asenapină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere efectele principale ale asenapinei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), este necesară precauție în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente cu acțiune la nivel central. Pacienților trebuie să li se recomande evitarea consumului de alcool etilic în timpul administrării de Sycrest.

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea Sycrest

Asenapina se elimină în principal prin glucuronoconjugarea directă de către UGT1A4 și metabolizarea oxidativă de către izoenzimele citocromului P450 (predominant CYP1A2). Au fost studiate efectele potențiale ale inhibitorilor și ale unui inductor al mai multora dintre aceste căi enzimatice asupra farmacocineticii asenapinei, în special ale fluvoxaminei (inhibitor CYP1A2), paroxetinei (inhibitor CYP2D6), imipraminei (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidinei (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepinei (inductor CYP3A4/1A2) și valproatului (inhibitor UGT). Cu excepția fluvoxaminei, niciunul dintre medicamentele care interacționează nu a produs modificări semnificative clinic ale farmacocineticii asenapinei.

În timpul administrării asociate a unei doze unice de asenapină 5 mg și a fluvoxaminei 25 mg de două ori pe zi, s-a produs o creștere de 29 % a ASC asenapinei. Doza terapeutică completă a fluvoxaminei este de așteptat să producă o creștere mai mare a concentrațiilor plasmatice ale asenapinei. De aceea, administrarea concomitentă a asenapinei și fluvoxaminei trebuie abordată cu precauție.

Potențialul Sycrest de a influența alte medicamente

Din cauza proprietăților sale antagoniste α 1-adrenergice cu potențial de a induce hipotensiune ortostatică (vezi pct. 4.4), Sycrest poate amplifica efectele anumitor medicamente antihipertensive.

Asenapina poate antagoniza efectele medicamentului levodopa sau agoniștilor de dopamină. Dacă aceste asocieri sunt absolut necesare, se vor prescrie cele mai mici doze efective ale fiecărui tratament.

Studiile *in vitro* indică faptul că asenapina inhibă slab CYP2D6. Studiile clinice de interacțiune medicamentoasă care investighează efectele inhibării CYP2D6 de către asenapină au evidențiat următoarele rezultate:

- După administrarea concomitentă de dextrometorfan și asenapină la subiecții sănătoși, s-a măsurat raportul dextrometorfan/dextrometorfan (DX/DM) ca marker al activității CYP2D. Tratamentul cu asenapină 5 mg de două ori pe zi, a determinat ca și indicator al inhibării CYP2D6, o scădere fracționară a raportului DX/DM la 0,43. În același studiu, tratamentul cu paroxetină 20 mg pe zi a scăzut raportul DX/DM la 0,032.
- Într-un alt studiu, administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg de imipramină cu o doză unică de 5 mg de asenapină nu a influențat concentrațiile plasmatice ale metabolitului desipramină (un substrat CYP2D6).
- Administrarea concomitentă a unei doze unice de 20 mg de paroxetină (un substrat și un inhibitor al CYP2D6) în timpul tratamentului cu 5 mg de asenapină de două ori pe zi la 15 subiecți sănătoși de sex masculin a determinat o creștere mai mare de aproape două ori a expunerii la paroxetină.

In vivo, asenapina pare să fie cel mult un inhibitor slab al CYP2D6. Cu toate acestea, asenapina poate amplifica efectele inhibitorii ale paroxetinei asupra propriei sale metabolizări.

De aceea, Sycrest trebuie administrat cu prudență concomitent cu medicamente care reprezintă în același timp substraturi și inhibitori ai CYP2D6.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date corespunzătoare referitoare la utilizarea de Sycrest la femeile gravide. Asenapina nu a fost teratogenă în studiile la animale. În studiile la animale au fost identificate efecte toxice asupra mamelor și embrionilor (vezi pct. 5.3).

Sugarii nou-născuți expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv Sycrest), în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere, din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare la sugarii nou-născuți. Prin urmare, sugarii nou-născuți trebuie monitorizați cu atenție.

Sycrest nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă condiția clinică a femeii impune un tratament cu asenapină și doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Asenapina a fost excretată în laptele de șobolan în timpul alăptării. Nu se știe dacă asenapina sau metabolizii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Sycrest.

Fertilitatea

În studiile non-clinice nu s-a observat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Asenapina poate provoca somnolență și sedare. De aceea, pacienții trebuie să fie avertizați privind conducerea mașinilor și folosirea utilajelor, până când sunt siguri că tratamentul Sycrest nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate, asociate cu utilizarea asenapinei au fost somnolența și anxietatea. Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate. Alte RAM grave sunt detaliate la pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Incidența RAM asociate cu tratamentul cu asenapină sunt prezentate în tabelul de mai jos. Tabelul se bazează pe raportarea reacțiilor adverse în cadrul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață.

Toate RAM sunt enumerate în funcție de clasificarea pe sisteme și organe; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Neutropenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate, Apetit alimentar crescut	Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Anxietate				
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Distonie Acatizie Diskinezie Parkinsonism Sedare Amețeală Disgeuzie	Sincopă Convulsii Tulburări extrapiramidale Disartrie Sindromul picioarelor neliniștite	Sindrom neuroleptic malign	
Tulburări oculare				Tulburări de acomodare	
Tulburări cardiace			Bradicardie sinusală Bloc de ramură Prelungire interval QT pe electrocardiogramă Tahicardie sinusală		
Tulburări vasculare			Hipotensiune ortostatică Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Embolie pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale		Hipoestezie orală Greață Hipersecreție salivară	Edem lingual Disfagie Glosodinie Parestezie orală Leziuni ale mucoasei bucale (ulcerații, vezicule și inflamație)		
Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale concentrației de alanin amino-transferază			
Leziuni, intoxicație și complicații procedurale					Căderi*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculară		Rabdomioliză	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și <u>perinatală</u>					Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Disfuncție sexuală Amenoree	Ginecomastie Galactoree	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate			

* Vezi subpunctul „Căderi” de mai jos

Descriere de reacții adverse selectate

Simptome extrapiramidale (SEP)

În studiile clinice, incidența simptomelor extrapiramidale a fost mai mare la pacienții tratați cu asenapină în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (15,4 % vs. 11,0 %).

În studiile pe termen scurt (6 săptămâni) pentru schizofrenie, pare să existe o corelație doză-răspuns pentru acatizie la pacienții tratați cu asenapină, iar pentru parkinsonism a existat un trend ascendent în administrarea dozelor mai mari.

Având la bază un studiu mic de farmacocinetică, copiii și adolescenții păreau să fie mai sensibili la distonie la dozele inițiale de asenapină atunci când nu a fost urmată o schemă de creștere treptată a dozelor (vezi pct 5.2). Incidența distoniei la copii și adolescenții din studiile clinice cărora li s-au administrat doze crescute treptat, a fost similară cu cea semnalată în studiile clinice efectuate la adulți.

Creșterea ponderală

În studiile combinate pe termen scurt și pe termen lung efectuate la adulți pentru schizofrenie și manie bipolară, modificarea medie a greutateii corporale în cazul asenapinei a fost de 0,8 kg. În studiile pe termen scurt efectuate pentru schizofrenie, proporția subiecților cu creștere în greutate semnificativă clinic (creștere în greutate $\geq 7\%$ la momentul final de evaluare față de cel de referință) a fost de 5,3 % pentru asenapină comparativ cu 2,3 % pentru placebo. În studiile pe termen scurt, cu doze variabile, efectuate pentru manie bipolară, proporția subiecților cu creștere în greutate semnificativă clinic (creștere în greutate $\geq 7\%$ la momentul final de evaluare față de cel de referință) a fost de 6,5 % pentru asenapină comparativ cu 0,6 % pentru placebo.

Într-un studiu de siguranță și eficacitate cu doze fixe, randomizat, placebo controlat, cu durata de trei săptămâni, efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu tulburare bipolară de tip I, modificarea medie a valorilor inițiale a greutateii corporale față de valorile finale pentru placebo și asenapină 2,5 mg, 5 mg și 10 mg de două ori pe zi, a fost de 0,48, 1,72, 1,62 și respectiv, 1,44 kg. Proporția subiecților cu o creștere semnificativă în greutate (creștere în greutate $\geq 7\%$ la ziua 21 față de momentul de referință) a fost de 14,1 % pentru asenapină 2,5 mg de două ori pe zi, 8,9 % pentru asenapină 5 mg de două ori pe zi și 9,2 % pentru asenapină 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 1,1 % pentru placebo. În studiul extins, pe termen lung (50 săptămâni), un total de 34,8 % din subiecți au prezentat o creștere ponderală semnificativă (aceasta fiind o creștere a greutateii corporale $\geq 7\%$ la momentul final de evaluare). Creșterea medie totală a greutateii corporale la momentul final de evaluare a studiului a fost de 3,5 (5,76) kg.

Hipotensiune ortostatică

Incidența hipotensiunii ortostatice la subiecții vârstnici a fost de 4,1 % comparativ cu 0,3 % în cazul populației din studiul clinic combinat de fază 2/3.

Căderi

Pot să apară căderi ca urmare a unuia sau a mai multor evenimente adverse cum sunt următoarele: somnolență, hipotensiune arterială ortostatică, amețeală, simptome extrapiramidale.

Enzime hepatice

Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice, alanin transferazei (ALT), aspartat transferazei (AST) au fost observate frecvent, în special la începutul tratamentului.

Alte constatări

La pacienți tratați cu asenapină au fost raportate evenimente cerebrovasculare însă fără să existe vreo evidență de incidență în exces față de ceea ce este de așteptat la adulți cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani.

Asenapina are proprietăți anestezice. După administrare poate apare în mod direct hipoestezia și parestazia orală ce se remite de regulă până la 1 oră.

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave la pacienții tratați cu asenapină, incluzând reacții anafilactice/anafilactoide, angioedem, tumefierea limbii și a gâtului (edem faringian).

Copii și adolescenți

Asenapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

Reacțiile adverse relevante clinic identificate în studiile clinice pentru tulburare bipolară și schizofrenie efectuate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate în studiile clinice pentru schizofrenie și tulburări bipolare efectuate la adulți.

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$ și cu frecvența de cel puțin două ori mai mare decât rata placebo) raportate la copii și adolescenți cu tulburare bipolară de tip I au fost somnolență, sedare, amețeală, disgeuzie, hipoestezie orală, parestezie orală, greață, creșterea apetitului, oboseală și creșterea ponderală (vezi mai sus *Creșterea ponderală*).

Cele mai frecvente reacții adverse (proporția de pacienți $\geq 5\%$ și cu frecvența de cel puțin două ori mai mare decât cea a placebo) raportate la pacienți copii și adolescenți cu schizofrenie au fost somnolență, sedare, acatizie, amețeală și hipoestezie orală. S-a înregistrat o incidență semnificativă statistic mai mare la pacienții cu o creștere ponderală $\geq 7\%$ (de la valoarea inițială până la valoarea finală) pentru Sycrest 2,5 mg, de două ori pe zi (9,5 %) și Sycrest 5 mg de două ori pe zi (13,1 %) comparativ cu placebo (3,1 %).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În programul cu asenapină au fost raportate puține cazuri de supradozaj. Dozele estimate raportate au fost cuprinse între 15 și 400 mg. În majoritatea cazurilor nu a fost clar dacă asenapina a fost administrată sublingual. Reacțiile adverse având legătură cu tratamentul au inclus agitație și confuzie,

acatizie, distonie oro-facială, sedare și modificări ECG asimptomatice (bradicardie, complexe supraventriculare, întârzieri ale conducerii intraventriculare).

Nu sunt disponibile informații specifice legate de tratamentul supradozajului cu Sycrest. Nu există antidot specific pentru Sycrest. Trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente. Este necesară monitorizarea cardiovasculară pentru detectarea aritmiilor posibile și management-ul supradozajului trebuie să se axeze pe tratamentul de susținere, menținând o ventilație și o oxigenare corespunzătoare a căilor aeriene și management-ul simptomelor. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate prin măsuri adecvate, cum ar fi lichidele intravenoase și/sau medicamentele simpatomimetice (nu trebuie utilizate epinefrina și dopamina, deoarece beta stimularea poate să agraveze hipotensiunea arterială în condițiile alfa blocadei induse de Sycrest). În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie continuate până când starea pacientului se ameliorează.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AH05

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al asenapinei nu este pe deplin elucidat. Cu toate acestea, ținând cont de caracteristicile farmacologice la nivelul receptorilor, s-a propus că eficacitatea asenapinei este mediată printr-o combinație de activitate antagonistă pe receptorii D2 și 5-HT2A. Acțiunile la nivelul altor receptori, de ex. receptori 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, și α 2-adrenergici, pot contribui de asemenea la efectele clinice ale asenapinei.

Efecte farmacodinamice

Asenapina prezintă afinitate mare pentru receptorii serotoninergici 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 și 5-HT7, receptorii dopaminergici D2, D3, D4 și D1, receptorii adrenergici α 1 și α 2 și receptorii histaminergici H1 și afinitate moderată pentru receptorii H2. În determinările *in vitro* asenapina acționează ca un antagonist la nivelul acestor receptori. Asenapina prezintă o afinitate nesemnificativă pentru receptorii colinergici muscarinici.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea clinică în tulburarea bipolară de tip I

Eficacitatea asenapinei în tratamentul episoadelor maniacale DSM-IV sau a episoadelor mixte din tulburarea bipolară de tip I conform DSM-IV cu sau fără elemente psihotice a fost evaluată în două studii cu design similar cu durată de trei săptămâni, randomizate, dublu-orb, cu doze variabile, controlate placebo și cu substanță activă (olanzapină) în monoterapie implicând un număr de 488 și respectiv 489 pacienți. Toți pacienții au întrunit criteriile de diagnostic conform Manualului de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mintale, ediția a 4-a (DSM-IV) pentru tulburarea bipolară de tip I, episodul maniacal curent (DSM-IV 296.4x), sau mixt (DSM-IV 296.6x) și care au avut un scor > 20 al Scalei Young de Cotare a Maniei (YMRS) la momentul screening-ului și înrolării. Pacienții cu ciclare rapidă au fost excluși din aceste studii. Asenapina a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în reducerea simptomelor maniacale peste 3 săptămâni. Punctele de estimare [95 % ÎI] ale modificării scorului YMRS de la momentul de referință la cel final prin utilizarea analizei LOCF în cele două studii au fost următoarele:

-11,5[-13,0, -10,0] pentru asenapină față de -7,8[-10,0, -5,6] pentru placebo și
-10,8[-12,3, -9,3] pentru asenapină față de -5,5[-7,5, -3,5] pentru placebo.

O diferență semnificativ statistic între asenapină și placebo a fost observată mai devreme de ziua 2.

Pacienții din cele două studii esențiale de 3 săptămâni au fost studiați într-un studiu de extensie pentru încă 9 săptămâni. În acest studiu a fost demonstrată menținerea efectului în timpul episodului după 12 săptămâni de tratament randomizat.

Ipo-teza primară a eficacității a fost demonstrată într-un studiu placebo controlat, dublu-orb, cu doze fixe, efectuat cu grupuri paralele, cu durata de trei săptămâni la pacienți cu tulburare bipolară de tip I care au prezentat un episod maniacal acut sau un episod mixt, implicând 367 pacienți dintre care 126 au utilizat placebo, 122 au utilizat asenapină 5 mg de două ori pe zi (BID) și 119 au utilizat asenapină 10 mg BID. Ambele doze de asenapină (5 mg BID și 10 mg BID) au fost superioare comparativ cu placebo și au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului total al YMRS de la momentul de referință la ziua 21 comparativ cu placebo. Pe baza unei analize LOCF care a inclus toți pacienții tratați, diferența valorii medii, calculată prin metoda celor mai mici pătrate (LS) de la momentul de referință la ziua 21, a scorului total YMRS dintre asenapină 5 mg BID și placebo a fost de -3,1 puncte (95% ÎÎ [-5,7; -0,5]; valoarea p = 0,0183). Diferența valorii medii, calculată prin metoda LS de la momentul de referință la ziua 21, a scorului total Y-MRS dintre asenapină 10 mg BID și placebo a fost de -3 puncte (95% ÎÎ [-5,6; -0,4]; valoarea p = 0,0244). O diferență semnificativă statistic între asenapină și placebo a fost observată cel mai devreme începând cu ziua 2. În acest studiu controlat cu doze fixe, pe termen scurt nu au existat dovezi ale unui beneficiu suplimentar la administrarea dozei de 10 mg de două ori pe zi comparativ cu administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu controlat placebo cu durată de 12 săptămâni incluzând 326 de pacienți cu un episod mixt sau maniacal al tulburării bipolare de tip I, cu sau fără elemente psihotice, care au fost parțial non-responsivi la monoterapia cu litiu sau cu valproat timp de 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea de asenapină ca tratament adjuvant a determinat o eficacitate superioară față de monoterapia cu litiu sau valproat la săptămâna 3 (punctele de estimare [95 % ÎÎ] ale modificării YMRS de la momentul de referință la cel final prin utilizarea analizei LOCF au fost: -10,3 [-11,9, -8,8] pentru asenapină și -7,9 [-9,4, -6,4] pentru placebo) și la săptămâna 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] pentru asenapină și -9,3 [-11,8, -7,6] pentru placebo) în ceea ce privește reducerea simptomelor maniacale.

Copii și adolescenți

Asenapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

Siguranța și eficacitatea Sycrest au fost evaluate la 403 pacienți copii și adolescenți, cu tulburare bipolară de tip I, care au participat într-un singur studiu clinic dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 3 săptămâni, dintre care la 302 pacienți li s-au administrat Sycrest în doze fixe de la 2,5 mg la 10 mg de două ori pe zi. Comparativ cu placebo, rezultatele studiului au arătat superioritate semnificativă statistic în îmbunătățirea scorului total al Scalei Young de Cotare a Maniei (YMRS) pentru toate cele trei doze de Sycrest, măsurată prin schimbarea de la valoarea inițială la ziua 21. Eficacitatea pe termen lung nu a putut fi stabilită într-un studiu extins, deschis, necontrolat, cu durata de 50 săptămâni. Reacțiile adverse relevante clinic identificate în studiile la copii și adolescenți au fost în general similare cu cele observate în studiile clinice efectuate la adulți. Cu toate acestea, efectele adverse ale tratamentului asupra profilului lipidic plasmatic și privind creșterea ponderală păreau să fie mai mari comparativ cu efectele observate în studiile clinice efectuate la adulți.

Eficacitatea Sycrest nu a fost demonstrată într-un studiu clinic cu doză fixă, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, care a inclus 306 pacienți adolescenți cu schizofrenie, cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2,5 și 5 mg de două ori pe zi.

Studiile cu Sycrest la copii și adolescenți au fost efectuate utilizând comprimate sublinguale aromate. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sycrest la una sau la toate subgrupele de copii și adolescenți cu tulburare bipolară de tip I (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea sublinguală, asenapina se absoarbe rapid, concentrațiile plasmatiche maxime atingându-se între 0,5 și 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a asenapinei sublinguale de 5 mg este de

35 %. Biodisponibilitatea absolută a asenapinei înghițite este scăzută (< 2 % în cazul formei de condiționare comprimat cu administrare orală). Ingestia de apă la câteva minute (2 sau 5) după administrarea de asenapină a determinat scăderea expunerii la asenapină (19 % și, respectiv, 10 %). De aceea, trebuie evitată ingestia de alimente și de băuturi timp de 10 minute după administrare (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Asenapina se distribuie rapid și are un volum mare de distribuție (aproximativ 20-25 l/kg), indicând o distribuție extravasculară extensivă. Asenapina se leagă intens (95 %) de proteinele plasmaticе, incluzând albumina și glicoproteina acidă α 1.

Metabolizare

Asenapina se metabolizează în proporție mare. Glucuronoconjugarea directă (mediată de UGT1A4) și oxidarea și demetilarea mediată de citocrom P450 (în principal CYP1A2, cu contribuția 2D6 și 3A4) reprezintă principalele căi de metabolizare a asenapinei. Într-un studiu *in vivo* la om, cu asenapină radiomarcată, entitatea plasmatică principală având legătură cu medicamentul a fost asenapina N-glucuronoconjugat; altele au inclus N-desmetil asenapina, N-desmetil asenapin N-carbamoil glucuronoconjugat, și asenapină nemodificată în cantități mici. Activitatea Sycrest este datorată în principal compusului mamă.

Asenapina este un inhibitor slab al CYP2D6. Asenapina nu provoacă inducerea activității CYP1A2 sau CYP3A4 în hepatocitele umane din cultură celulară. Administrarea concomitentă de asenapină împreună cu inhibitori, inductori sau substraturi cunoscuți ale acestei căi metabolice a fost studiată în mai multe studii de interacțiune medicamentoasă (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Asenapina este o substanță cu clearance crescut, clearance-ul după administrarea intravenoasă este de 52 l/h. Într-un studiu de bilanț masic, cea mai parte din doza radioactivă a fost recuperată din urină (aproximativ 50 %) și din fecale (aproximativ 40 %), excretându-se doar o cantitate mică în fecale (5-16 %) sub formă nemodificată. După o fază de distribuție inițială mai rapidă, timpul de înjumătățire prin eliminare al asenapinei este de aproximativ 24 de ore.

Linearitate/non-linearitate

Creșterea dozei de la 5 la 10 mg de două ori pe zi (o creștere de două ori) a determinat creșteri mai puțin liniare (1,7 ori) atât în ceea ce privește gradul expunerii cât și concentrația maximă. Creșterea mai puțin proporțională a C_{max} și ASC cu doza se poate atribui limitelor capacității de absorbție la nivelul mucoasei orale după administrarea sublinguală.

În cazul administrării de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge după 3 zile. Global, farmacocinetica asenapinei la echilibru este similară cu farmacocinetica dozei unice.

Farmacocinetica în cazul categoriilor speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica asenapinei a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și la subiecții cu funcție hepatică normală. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), s-a observat o creștere de 7 ori a expunerii la asenapină (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica asenapinei după o doză unică de 5 mg a fost similară la subiecții cu diverse grade de insuficiență renală și la subiecții cu funcție renală normală.

Nu există experiență cu asenapină la pacienții cu insuficiență renală severă cu clearance al creatininei mai mic de 15 ml/min.

Vârstnici

La pacienții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 de ani), expunerea la asenapină este cu aproximativ 30% mai mare decât la adulți.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic utilizând comprimate sublinguale fără aromă, la administrarea dozelor de 5 mg de două ori pe zi, farmacocinetica asenapinei la pacienții adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, inclusiv) este similară cu cea de la adulți. La adolescenți, doza de 10 mg de două ori pe zi nu a dus la creșterea expunerii comparativ cu doza de 5 mg de două ori pe zi.

Într-un al doilea studiu farmacocinetic utilizând comprimate sublinguale aromate, administrarea dozei de 10 mg de două ori pe zi la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, inclusiv) a dus la o creștere aproximativ proporțională cu doza expunerii asenapinei comparativ cu doza de 5 mg de două ori pe zi.

Sex

O analiză farmacocinetică populațională a indicat faptul că nu există nicio dovadă de diferențe între sexe în ceea ce privește farmacocinetica asenapinei.

Rasă

Într-o analiză farmacocinetică populațională, nu s-au identificat efecte semnificative clinic ale rasei asupra farmacocineticii asenapinei.

Fumatul

O analiză farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că fumatul, care induce CYP1A2, nu are niciun efect asupra clearance-ului asenapinei. Într-un studiu dedicat, fumatul concomitent în timpul administrării unei doze sublinguale unice de 5 mg nu are niciun efect asupra farmacocineticii asenapinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică. Studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au evidențiat în special efecte farmacologice care limitează doza, cum ar fi sedarea. În plus, s-au evidențiat efecte mediate de prolactină asupra glandelor mamare și tulburări ale ciclului menstrual. La câini, dozele orale mari au dus la hepatotoxicitate care nu a fost observată după administrarea intravenoasă cronică. Asenapina are un anumit grad de afinitate pentru țesuturile care conțin melanină. Cu toate acestea, la testele *in vitro* a fost lipsită de fototoxicitate. În plus, examinarea histopatologică a ochilor de câine tratați cronic cu asenapină nu a evidențiat niciun semn de toxicitate oculară, demonstrând absența unui risc fototoxic. Asenapina nu a fost genotoxică într-o serie de teste. În studiile de carcinogenitate subcutanată pe șobolani și șoareci, nu s-a observat creșterea incidenței tumorilor. Efectele din studiile non-clinice au fost observate doar la expuneri considerate ca depășind suficient de mult expunerea umană maximă, indicând absența importanței în cazul utilizării clinice.

Asenapina nu a afectat fertilitatea la șobolani și nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri. În studiile de toxicologie asupra funcției de reproducere utilizând șobolani și iepuri s-a observat embriotoxicitate. Asenapina a provocat toxicitate maternă ușoară și o ușoară întârziere a dezvoltării scheletice fetale. După administrarea pe cale orală la iepuroaice gestante în perioada organogenezei, asenapina a influențat negativ greutatea corporală în cazul dozei mari de 15 mg/kg de două ori pe zi. La această doză s-a înregistrat scăderea greutății fetale. Când s-a administrat asenapină intravenos la iepuroaicele gestante, nu s-au observat semne de embriotoxicitate. La șobolani, toxicitatea embriofetală (creșterea avorturilor post-implantare, scăderea greutății fetale și întârzierea osificării) s-a observat după administrarea pe cale orală sau intravenoasă în timpul organogenezei și pe parcursul gestației. S-a observat creșterea mortalității neo-natale la descendenții femelelor de șobolan în timpul gestației și perioadei de alăptare. Dintr-un studiu cu încrucișarea părinților s-a concluzionat că avorturile peri- și post-natale induse de asenapină sunt provocate mai degrabă de afectarea puilor decât de modificarea comportamentelor de alăptare ale femelelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gelatină
Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu care se dezlipesc în cutii de 20, 60 sau 100 de comprimate sublinguale per cutie.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 septembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sycrest 10 mg comprimate sublinguale

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat sublingual conține asenapină 10 mg (sub formă de maleat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat sublingual

Comprimate sublinguale, rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu “10” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Sycrest este indicat pentru tratamentul episoadelor maniacale moderate până la severe asociate cu tulburarea bipoloară de tip I la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de Sycrest în monoterapie este de 5 mg de două ori pe zi. Trebuie luată o doză dimineața și una seara. Doza poate fi crescută la 10 mg de două ori pe zi în funcție de răspunsul clinic individual și de tolerabilitate. Vezi pct. 5.1. În cazul terapiei asociate, se recomandă o doză inițială de 5 mg de două ori pe zi. În funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitatea fiecărui pacient în parte, doza poate fi crescută la 10 mg de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Sycrest trebuie utilizat cu precauție la vârstnici. Sunt disponibile date limitate în ceea ce privește eficacitatea la pacienții cu vârstă egală sau mai mare de 65 ani. Datele farmacocinetice disponibile sunt descrise la pct. 5.2.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență cu asenapină în cazul pacienților cu insuficiență renală severă care au clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Pentru cazul unor pacienți cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B), nu se poate exclude posibilitatea de concentrații plasmatice crescute de asenapină și se recomandă precauție. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), s-a observat o creștere de 7 ori a expunerii la asenapină. Astfel, Sycrest nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu farmacocinetic și un studiu de eficacitate și siguranță pe termen scurt la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani), cu episoade maniacale sau mixte asociate cu tulburare bipolară de tip I. Siguranța pe termen lung la acest grup de pacienți a fost evaluată într-un studiu extins, necontrolat, deschis, cu durata de 50 săptămâni. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1. și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind schema de dozaj.

Mod de administrare

Comprimatul nu trebuie scos din blister până când pacientul nu este gata să îl ia. Atingerea comprimatului trebuie să se facă cu mâinile uscate. Comprimatul nu trebuie împins prin ambalajul comprimatului. Ambalajul comprimatului nu trebuie tăiat sau rupt. Abțibildul colorat trebuie dezlipit și comprimatul trebuie scos încet. Comprimatul nu trebuie strivit.

Pentru a asigura o absorbție optimă, comprimatul sublingual de Sycrest trebuie pus sub limbă și lăsat să se dizolve complet. Comprimatul se va dizolva în salivă în câteva secunde. Comprimatele sublinguale de Sycrest nu trebuie mestecate sau înghițite. Trebuie evitată ingestia de alimente și băuturi timp de 10 minute după administrare.

Când este administrat în asociere cu alte medicamente, Sycrest trebuie luat ultimul.

Tratamentul cu Sycrest nu este indicat la pacienții care nu au capacitatea de a urma această metodă de administrare, având în vedere că biodisponibilitatea asenapinei când este înghițită este scăzută (< 2 % cu o formulare de comprimat oral).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienți vârstnici cu psihoză asociată cu demența

Pacienții vârstnici cu psihoză asociată cu demența tratați cu substanțe antipsihotice au un risc crescut de deces.

Sycrest nu este aprobat pentru tratamentul pacienților cu psihoză asociată cu demența și nu se recomandă utilizarea pentru acest grup particular de pacienți.

Sindrom neuroleptic malign

În cazul antipsihoticelor, incluzând asenapina, a fost raportată apariția sindromului neuroleptic malign (SNM), caracterizat prin hipertermie, rigiditate musculară, instabilitate vegetativă, alterarea conștienței și creșterea concentrațiilor serice de creatin fosfokinază. Alte semne clinice pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută.

Dacă la un pacient apar semne și simptome indicând SNM, trebuie întreruptă administrarea de Sycrest.

Convulsii

În studiile clinice, au fost raportate ocazional cazuri de convulsii în timpul tratamentului cu asenapină. De aceea, Sycrest trebuie utilizat cu precauție la pacienții care au în antecedente tulburare convulsivă sau care au afecțiuni asociate cu convulsii.

Suicid

Posibilitatea unei tentative de suicid este inerentă în tulburările psihotice și în tulburarea afectivă bipolară și pacienții cu risc crescut trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului.

Hipotensiune ortostatică

Asenapina poate induce hipotensiune ortostatică și sincopă, mai ales la începutul tratamentului, acestea reflectă probabil proprietățile antagoniste α 1-adrenergice. În mod particular pacienții vârstnici

prezintă un risc pentru hipotensiune ortostatică (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, s-au raportat ocazional cazuri de sincopă în timpul tratamentului cu Sycrest. Sycrest trebuie utilizat cu precauție la pacienți vârstnici și la pacienți cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute (de ex. insuficiență cardiacă, infarct miocardic sau ischemie miocardică, tulburări de conducere), afecțiune cerebrovasculară sau afecțiuni care predispun pacientul la hipotensiune arterială (de ex. deshidratare și hipovolemie).

Diskinezie tardivă

Medicamentele cu proprietăți antagoniste la nivelul receptorilor dopaminergici s-au asociat cu inducerea diskineziei tardive caracterizată prin mișcări involuntare, ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței. În studiile clinice, s-au raportat ocazional cazuri de diskinezie tardivă în timpul tratamentului cu asenapină. Debutul simptomelor extrapiramidale reprezintă un factor de risc pentru diskinezia tardivă. Dacă apar semne și simptome de diskinezie tardivă la un pacient care ia Sycrest, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Hiperprolactinemia

S-au observat creșteri ale concentrațiilor de prolactină la unii dintre pacienții aflați în tratament cu Sycrest. În studiile clinice, au fost raportate puține reacții adverse legate de concentrațiile anormale de prolactină.

Intervalul QT

Prelungirea semnificativă clinic a intervalului QT nu pare să se asocieze cu asenapina. Este necesară precauție când se prescrie Sycrest la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută sau cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT și în cazul utilizării concomitente împreună cu alte medicamente despre care se consideră că prelungesc intervalul QT.

Hiperglicemia și diabetul zaharat

S-a raportat ocazional hiperglicemie sau agravarea diabetului preexistent, în timpul tratamentului cu asenapină. Evaluarea corelației dintre utilizarea antipsihoticelor atipice și tulburările metabolismului glucidic este complicată de posibilitatea unei creșteri a riscului bazal de diabet zaharat la pacienții cu schizofrenie sau tulburare bipolară și de incidența în creștere a diabetului zaharat în populația generală. Este recomandată monitorizarea clinică corespunzătoare la pacienții diabetici și la pacienții cu factori de risc pentru apariția diabetului zaharat.

Disfagia

Tulburările de motilitate esofagiană și aspirația au fost asociate cu tratamentul antipsihotic. Au fost raportate cazuri ocazionale de disfagie la pacienții tratați cu Sycrest.

Reglarea temperaturii corporale

Afectarea capacității organismului de a-și reduce temperatura centrală a fost atribuită medicamentelor antipsihotice. Din studiile clinice, s-a concluzionat că afectarea semnificativă clinic a reglării temperaturii corpului nu pare să fie asociată cu asenapina. Este recomandată o grijă corespunzătoare când se prescrie Sycrest la pacienții care vor trece prin condiții ce pot contribui la o creștere a temperaturii centrale corporale, cum ar fi exerciții fizice intense, expunere la căldură extremă, administrare concomitentă de medicamente cu activitate anticolinergică sau dacă va fi supus deshidratării.

Pacienții cu insuficiență hepatică severă

Expunerea la asenapină este crescută de 7 ori la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Chilg-Pugh C). De aceea, la acești pacienți nu este recomandat Sycrest.

Boala Parkinson sau demența cu corpi Lewy

Atunci când prescriu Sycrest, medicii trebuie să evalueze riscurile versus beneficiile la pacienții cu boală Parkinson sau cu demență cu corpi Lewy (DCL), deoarece ambele grupuri pot avea un risc crescut atât pentru sindrom neuroleptic malign cât și pentru o sensibilitate crescută la antipsihotice. Această sensibilitate crescută se poate manifesta prin stare de confuzie, obnubilare, instabilitate posturală cu căderi frecvente, suplimentar față de simptomele extrapiramidale.

Căderi

Asenapina poate provoca reacții adverse cum sunt somnolență, hipotensiune arterială ortostatică, amețeală și simptome extrapiramidale, care pot duce la căderi și, în consecință, la fracturi sau alte leziuni. Pacienții cu risc pentru căderi ar trebui evaluați înainte să li se prescrie asenapină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere efectele principale ale asenapinei asupra sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.8), este necesară precauție în cazul utilizării în asociere cu alte medicamente cu acțiune la nivel central. Pacienților trebuie să li se recomande evitarea consumului de alcool etilic în timpul administrării de Sycrest.

Potențialul altor medicamente de a influența acțiunea Sycrest

Asenapina se elimină în principal prin glucuroconjugarea directă de către UGT1A4 și metabolizarea oxidativă de către izoenzimele citocromului P450 (predominant CYP1A2). Au fost studiate efectele potențiale ale inhibitorilor și ale unui inductor al mai multora dintre aceste căi enzimatice asupra farmacocineticii asenapinei, în special ale fluvoxaminei (inhibitor CYP1A2), paroxetinei (inhibitor CYP2D6), imipraminei (inhibitor CYP1A2/2C19/3A4), cimetidinei (inhibitor CYP3A4/2D6/1A2), carbamazepinei (inductor CYP3A4/1A2) și valproatului (inhibitor UGT). Cu excepția fluvoxaminei, niciunul dintre medicamentele care interacționează nu a produs modificări semnificative clinic ale farmacocineticii asenapinei.

În timpul administrării asociate a unei doze unice de asenapină 5 mg și a fluvoxaminei 25 mg de două ori pe zi, s-a produs o creștere de 29 % a ASC asenapinei. Doza terapeutică completă a fluvoxaminei este de așteptat să producă o creștere mai mare a concentrațiilor plasmatice ale asenapinei. De aceea, administrarea concomitentă a asenapinei și fluvoxaminei trebuie abordată cu precauție.

Potențialul Sycrest de a influența alte medicamente

Din cauza proprietăților sale antagoniste α 1-adrenergice cu potențial de a induce hipotensiune ortostatică (vezi pct. 4.4), Sycrest poate amplifica efectele anumitor medicamente antihipertensive.

Asenapina poate antagoniza efectele medicamentului levodopa sau agoniștilor de dopamină. Dacă aceste asocieri sunt absolut necesare, se vor prescrie cele mai mici doze efective ale fiecărui tratament.

Studiile *in vitro* indică faptul că asenapina inhibă slab CYP2D6. Studiile clinice de interacțiune medicamentoasă care investighează efectele inhibării CYP2D6 de către asenapină au evidențiat următoarele rezultate:

- După administrarea concomitentă de dextrometorfan și asenapină la subiecții sănătoși, s-a măsurat raportul dextrometorfan/dextrometorfan (DX/DM) ca marker al activității CYP2D. Tratamentul cu asenapină 5 mg de două ori pe zi, a determinat ca și indicator al inhibării CYP2D6, o scădere fracționară a raportului DX/DM la 0,43. În același studiu, tratamentul cu paroxetină 20 mg pe zi a scăzut raportul DX/DM la 0,032.
- Într-un alt studiu, administrarea concomitentă a unei doze unice de 75 mg de imipramină cu o doză unică de 5 mg de asenapină nu a influențat concentrațiile plasmatice ale metabolitului desipramină (un substrat CYP2D6).
- Administrarea concomitentă a unei doze unice de 20 mg de paroxetină (un substrat și un inhibitor al CYP2D6) în timpul tratamentului cu 5 mg de asenapină de două ori pe zi la 15 subiecți sănătoși de sex masculin a determinat o creștere mai mare de aproape două ori a expunerii la paroxetină.

In vivo, asenapina pare să fie cel mult un inhibitor slab al CYP2D6. Cu toate acestea, asenapina poate amplifica efectele inhibitorii ale paroxetinei asupra propriei sale metabolizări.

De aceea, Sycrest trebuie administrat cu prudență concomitent cu medicamente care reprezintă în același timp substraturi și inhibitori ai CYP2D6.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date corespunzătoare referitoare la utilizarea de Sycrest la femeile gravide. Asenapina nu a fost teratogenă în studiile la animale. În studiile la animale au fost identificate efecte toxice asupra mamelor și embrionilor (vezi pct. 5.3).

Sugarii nou-născuți expuși la medicamente antipsihotice (inclusiv Sycrest), în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de reacții adverse incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, care pot varia după naștere, din punct de vedere al severității și duratei. S-au raportat agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, insuficiență respiratorie sau tulburări de alimentare la sugarii nou-născuți. Prin urmare, sugarii nou-născuți trebuie monitorizați cu atenție.

Sycrest nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă condiția clinică a femeii impune un tratament cu asenapină și doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Asenapina a fost excretată în laptele de șobolan în timpul alăptării. Nu se știe dacă asenapina sau metabolizii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Sycrest.

Fertilitatea

În studiile non-clinice nu s-a observat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Asenapina poate provoca somnolență și sedare. De aceea, pacienții trebuie să fie avertizați privind conducerea mașinilor și folosirea utilajelor până când sunt siguri că tratamentul Sycrest nu îi afectează negativ.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, reacțiile adverse medicamentoase (RAM) cel mai frecvent raportate, asociate cu utilizarea asenapinei au fost somnolența și anxietatea. Au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate. Alte RAM grave sunt detaliate la pct. 4.4.

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Incidența RAM asociate cu tratamentul cu asenapină sunt prezentate în tabelul de mai jos. Tabelul se bazează pe raportarea reacțiilor adverse în cadrul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață.

Toate RAM sunt enumerate în funcție de clasificarea pe sisteme și organe; foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, RAM sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice				Neutropenie	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții alergice		
Tulburări metabolice și de nutriție		Creștere în greutate, Apetit alimentar crescut	Hiperglicemie		
Tulburări psihice	Anxietate				
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	Distonie Acatizie Diskinezie Parkinsonism Sedare Amețeală Disgeuzie	Sincopă Convulsii Tulburări extrapiramidale Disartrie Sindromul picioarelor neliniștite	Sindrom neuroleptic malign	
Tulburări oculare				Tulburări de acomodare	
Tulburări cardiace			Bradycardie sinusală Bloc de ramură Prelungire interval QT pe electrocardiogramă Tahicardie sinusală		
Tulburări vasculare			Hipotensiune ortostatică Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				Embolie pulmonară	
Tulburări gastro-intestinale		Hipoestezie orală Greață Hipersecreție salivară	Edem lingual Disfagie Glosodinie Parestezie orală Leziuni ale mucoasei bucale (ulcerații, vezicule și inflamație)		
Tulburări hepatobiliare		Creșteri ale concentrației de alanin amino-transferază			
Leziuni, intoxicație și complicații procedurale					Căderi*

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Rigiditate musculară		Rabdomioliză	
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom de întrerupere la nou-născut (vezi pct. 4.6)
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Disfuncție sexuală Amenoree	Ginecomastie Galactoree	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate			

* Vezi subpunctul „Căderi” de mai jos

Descriere de reacții adverse selectate

Simptome extrapiramidale (SEP)

În studii clinice, incidența simptomelor extrapiramidale a fost mai mare la pacienții tratați cu asenapină în comparație cu cei la care s-a administrat placebo (15,4 % vs. 11,0 %).

Din studiile pe termen scurt (6 săptămâni) pentru schizofrenie, pare să existe o corelație doză-răspuns pentru acatizie la pacienții tratați cu asenapină, iar pentru parkinsonism a existat un trend ascendent în administrarea dozelor mai mari.

Având la bază un studiu mic de farmacocinetică, copiii și adolescenții păreau să fie mai sensibili la distonie la dozele inițiale de asenapină atunci când nu a fost urmată o schemă de creștere treptată a dozelor (vezi pct 5.2). Incidența distoniei la copii și adolescenții din studiile clinice cărora li s-au administrat doze crescute treptat, a fost similară cu cea semnalată în studiile clinice efectuate la adulți.

Creșterea ponderală

În studiile combinate pe termen scurt și pe termen lung efectuate pentru schizofrenie și manie bipolară la adulți, modificarea medie a greutateii corporale în cazul asenapinei a fost de 0,8 kg. În studiile pe termen scurt efectuate pe schizofrenie, proporția subiecților cu creștere în greutate semnificativă clinic (creștere în greutate $\geq 7\%$ la momentul final de evaluare față de cel de referință) a fost de 5,3 % pentru asenapină comparativ cu 2,3 % pentru placebo. În studiile pe termen scurt, cu doze variabile, efectuate pentru manie bipolară, proporția subiecților cu creștere în greutate semnificativă clinic (creștere în greutate $\geq 7\%$ la momentul final de evaluare față de cel de referință) a fost de 6,5 % pentru asenapină comparativ cu 0,6 % pentru placebo.

Într-un studiu de siguranță și eficacitate cu doze fixe, randomizat, placebo controlat, cu durata de trei săptămâni, efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani cu tulburare bipolară de tip I, modificarea medie a valorilor inițiale a greutateii corporale față de valorile finale pentru placebo și asenapină 2,5 mg, 5 mg și 10 mg de două ori pe zi, a fost de 0,48, 1,72, 1,62 și respectiv, 1,44 kg. Proporția subiecților cu o creștere semnificativă în greutate (creștere în greutate $\geq 7\%$ la ziua 21 față de momentul de referință) a fost de 14,1 % pentru asenapină 2,5 mg de două ori pe zi, 8,9 % pentru

asenapină 5 mg de două ori pe zi și 9,2 % pentru asenapină 10 mg de două ori pe zi, comparativ cu 1,1 % pentru placebo. În studiul extins, pe termen lung (50 săptămâni), un total de 34,8 % din subiecți au prezentat o creștere ponderală semnificativă (aceasta fiind o creștere a greutateii corporale ≥ 7 % la momentul final de evaluare). Creșterea medie totală a greutateii corporale la momentul final de evaluare a studiului a fost de 3,5 (5,76) kg.

Hipotensiune ortostatică

Incidența hipotensiunii ortostatice la subiecții vârstnici a fost de 4,1 % comparativ cu 0,3 % în cazul populației din studiul clinic combinat de fază 2/3.

Căderi

Pot să apară căderi ca urmare a unui sau a mai multor evenimente adverse cum sunt următoarele: somnolență, hipotensiune arterială ortostatică, amețeală, simptome extrapiramidale.

Enzime hepatice

Creșteri tranzitorii, asimptomatice ale concentrațiilor transaminazelor hepatice, alanin transferazei (ALT), aspartat transferazei (AST) au fost observate frecvent, în special la începutul tratamentului.

Alte constatări

La pacienți tratați cu asenapină au fost raportate evenimente cerebrovasculare însă fără să existe vreo evidență de incidență în exces față de ceea ce este de așteptat la adulți cu vârste cuprinse între 18 și 65 ani.

Asenapina are proprietăți anestezice. După administrare poate apare în mod direct hipoestezia și parestezia orală ce se remite de regulă până la 1 oră.

După punerea pe piață a medicamentului au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave la pacienții tratați cu asenapină, incluzând reacții anafilactice/anafilactoide, angioedem, tumefierea limbii și a gâtului (edem faringian).

Copii și adolescenți

Asenapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2)

Reacțiile adverse relevante clinic identificate în studiile clinice pentru tulburare bipolară și schizofrenie efectuate la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate în studiile clinice pentru schizofrenie și tulburări bipolare efectuate la adulți.

Cele mai frecvente reacții adverse (≥ 5 % și cu frecvența de cel puțin două ori mai mare decât rata placebo) raportate la copii și adolescenți cu tulburare bipolară de tip I au fost somnolență, sedare, amețeală, disgeuzie, hipoestezie orală, parestezie orală, greață, creșterea apetitului, oboseală și creștere ponderală (vezi mai sus *Creșterea ponderală*).

Cele mai frecvente reacții adverse (proporția de pacienți ≥ 5 % și cu frecvența de cel puțin două ori mai mare decât cea a placebo) raportate la pacienții copii și adolescenți cu schizofrenie au fost somnolență, sedare, acatizie, amețeală și hipoestezie orală. S-a înregistrat o incidență semnificativă statistic mai mare la pacienții cu o creștere ponderală ≥ 7 % (de la valoarea inițială până la valoarea finală) pentru Sycrest 2,5 mg, de două ori pe zi (9,5 %) și Sycrest 5 mg de două ori pe zi (13,1 %) comparativ cu placebo (3,1 %).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În programul cu asenapină au fost raportate puține cazuri de supradozaj. Dozele estimate raportate au fost cuprinse între 15 și 400 mg. În majoritatea cazurilor nu a fost clar dacă asenapina a fost administrată sublingual. Reacțiile adverse având legătură cu tratamentul au inclus agitație și confuzie, acatizie, distonie oro-facială, sedare și modificări ECG asimptomatice (bradicardie, complexe supraventriculare, întâzieri ale conducerii intraventriculare).

Nu sunt disponibile informații specifice legate de tratamentul supradozajului cu Sycrest. Nu există antidot specific pentru Sycrest. Trebuie luată în considerare posibilitatea implicării mai multor medicamente. Este necesară monitorizarea cardiovasculară pentru detectarea aritmiilor posibile și management-ul supradozajului trebuie să se axeze pe tratamentul de susținere, menținând o ventilație și o oxigenare corespunzătoare a căilor aeriene și management-ul simptomelor. Hipotensiunea arterială și colapsul circulator trebuie tratate prin măsuri adecvate, cum ar fi lichidele intravenoase și/sau medicamentele simpatomimetice (nu trebuie utilizate epinefrina și dopamina, deoarece beta stimularea poate să agraveze hipotensiunea arterială în condițiile alfa blocadei induse de Sycrest). În caz de simptome extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Supravegherea medicală atentă și monitorizarea trebuie continuate până când starea pacientului se ameliorează.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psiholeptice, antipsihotice, codul ATC: N05AH05

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al asenapinei nu este pe deplin elucidat. Cu toate acestea, ținând cont de caracteristicile farmacologice la nivelul receptorilor, s-a propus că eficacitatea asenapinei este mediată printr-o combinație de activitate antagonistă pe receptorii D2 și 5-HT2A. Acțiunile la nivelul altor receptori, de ex. receptori 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3, și α 2-adrenergici, pot contribui de asemenea la efectele clinice ale asenapinei.

Efecte farmacodinamice

Asenapina prezintă afinitate mare pentru receptorii serotoninerfici 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 și 5-HT7, receptorii dopaminergici D2, D3, D4 și D1, receptorii adrenergici α 1 și α 2 și receptorii histaminergici H1 și afinitate moderată pentru receptorii H2. În determinările *in vitro* asenapina acționează ca un antagonist la nivelul acestor receptori. Asenapina prezintă o afinitate nesemnificativă pentru receptorii colinergici muscarinici.

Eficacitatea clinică

Eficacitatea clinică în tulburarea bipolară de tip I

Eficacitatea asenapinei în tratamentul episoadelor maniacale DSM-IV sau a episoadelor mixte din tulburarea bipolară de tip I conform DSM-IV cu sau fără elemente psihotice a fost evaluată în două studii cu design similar cu durată de trei săptămâni, randomizate, dublu-orb, cu doze variabile, controlate placebo și cu substanță activă (olanzapină) în monoterapie implicând un număr de 488 și respectiv 489 pacienți. Toți pacienții au întrunit criteriile de diagnostic conform Manualului de Diagnostic și Statistică al Tulburărilor Mintale, ediția a 4-a (DSM-IV) pentru tulburarea bipolară de tip I, episodul maniacal curent (DSM-IV 296.4x), sau mixt (DSM-IV 296.6x) și care au avut un scor > 20 al Scalei Young de Cotare a Maniei (YMRS) la momentul screening-ului și înrolării. Pacienții cu ciclare rapidă au fost excluși din aceste studii. Asenapina a demonstrat eficacitate superioară față de placebo în reducerea simptomelor maniacale peste 3 săptămâni. Punctele de estimare [95 % ÎI] ale modificării scorului YMRS de la momentul de referință la cel final prin utilizarea analizei LOCF în cele două studii au fost următoarele:

-11,5[-13,0, -10,0] pentru asenapină față de -7,8[-10,0, -5,6] pentru placebo și
-10,8[-12,3, -9,3] pentru asenapină față de -5,5[-7,5, -3,5] pentru placebo.

O diferență semnificativ statistic între asenapină și placebo a fost observată mai devreme de ziua 2.

Pacienții din cele două studii esențiale de 3 săptămâni au fost studiați într-un studiu de extensie pentru încă 9 săptămâni. În acest studiu a fost demonstrată menținerea efectului în timpul episodului după 12 săptămâni de tratament randomizat.

Ipoteza primară a eficacității a fost demonstrată într-un studiu placebo controlat, dublu-orb, cu doze fixe, efectuat cu grupuri paralele, cu durata de trei săptămâni la pacienți cu tulburare bipolară de tip I care au prezentat un episod maniacal acut sau un episod mixt, implicând 367 pacienți dintre care 126 au utilizat placebo, 122 au utilizat asenapină 5 mg de două ori pe zi (BID) și 119 au utilizat asenapină 10 mg BID. Ambele doze de asenapină (5 mg BID și 10 mg BID) au fost superioare comparativ cu placebo și au demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a scorului total al YMRS de la momentul de referință la ziua 21 comparativ cu placebo. Pe baza unei analize LOCF care a inclus toți pacienții tratați, diferența valorii medii, calculată prin metoda celor mai mici pătrate (LS) de la momentul de referință la ziua 21, a scorului total YMRS dintre asenapină 5 mg BID și placebo a fost de -3,1 puncte (95% ÎÎ [-5,7; -0,5]; valoarea p = 0,0183). Diferența valorii medii, calculată prin metoda LS de la momentul de referință la ziua 21, a scorului total YMRS dintre asenapină 10 mg BID și placebo a fost de -3 puncte (95% ÎÎ [-5,6; -0,4]; valoarea p = 0,0244). O diferență semnificativă statistic între asenapină și placebo a fost observată cel mai devreme începând cu ziua 2. În acest studiu controlat cu doze fixe, pe termen scurt nu au existat dovezi ale unui beneficiu suplimentar la administrarea dozei de 10 mg de două ori pe zi comparativ cu administrarea dozei de 5 mg de două ori pe zi.

Într-un studiu controlat placebo cu durată de 12 săptămâni incluzând 326 de pacienți cu un episod mixt sau maniacal al tulburării bipolare de tip I, cu sau fără elemente psihotice, care au fost parțial non-responsivi la monoterapia cu litiu sau cu valproat timp de 2 săptămâni la concentrații serice terapeutice, adăugarea de asenapină ca tratament adjuvant a determinat o eficacitate superioară față de monoterapia cu litiu sau valproat la săptămâna 3 (punctele de estimare [95 % ÎÎ] ale modificării YMRS de la momentul de referință la cel final prin utilizarea analizei LOCF au fost: -10,3 [-11,9, -8,8] pentru asenapină și -7,9 [-9,4, -6,4] pentru placebo) și la săptămâna 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] pentru asenapină și -9,3 [-11,8, -7,6] pentru placebo) în ceea ce privește reducerea simptomelor maniacale.

Copii și adolescenți

Asenapina nu este indicată pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

Siguranța și eficacitatea Sycrest au fost evaluate la 403 pacienți copii și adolescenți, cu tulburare bipolară de tip I, care au participat într-un singur studiu clinic dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 3 săptămâni, dintre care la 302 pacienți li s-au administrat Sycrest în doze fixe de la 2,5 mg la 10 mg de două ori pe zi. Comparativ cu placebo, rezultatele studiului au arătat superioritate semnificativă statistic în îmbunătățirea scorului total al Scalei Young de Cotare a Maniei (YMRS) pentru toate cele trei doze de Sycrest, măsurată prin schimbarea de la valoarea inițială la ziua 21. Eficacitatea pe termen lung nu a putut fi stabilită într-un studiu extins, deschis, necontrolat, cu durata de 50 săptămâni. Reacțiile adverse relevante clinic identificate în studiile la copii și adolescenți au fost în general similare cu cele observate în studiile clinice efectuate la adulți. Cu toate acestea, efectele adverse ale tratamentului asupra profilului lipidic plasmatic și privind creșterea ponderală păreau să fie mai mari comparativ cu efectele observate în studiile clinice efectuate la adulți.

Eficacitatea Sycrest nu a fost demonstrată într-un studiu clinic cu doză fixă, randomizat, dublu-orb, placebo controlat, cu durata de 8 săptămâni, care a inclus 306 pacienți adolescenți cu schizofrenie, cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani, cărora li s-au administrat doze de 2,5 și 5 mg de două ori pe zi.

Studiile cu Sycrest la copii și adolescenți au fost efectuate utilizând comprimate sublinguale aromate. Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Sycrest la una sau la toate subgrupele de copii și adolescenți cu tulburare bipolară de tip I (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea sublinguală, asenapina se absoarbe rapid, concentrațiile plasmatice maxime atingându-se între 0,5 și 1,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a asenapinei sublinguale de 5 mg este de 35 %. Biodisponibilitatea absolută a asenapinei înghițite este scăzută (< 2 % în cazul formei de condiționare comprimat cu administrare orală). Ingestia de apă la câteva minute (2 sau 5) după administrarea de asenapină a determinat scăderea expunerii la asenapină (19 % și, respectiv, 10 %). De aceea, trebuie evitată ingestia de alimente și de băuturi timp de 10 minute după administrare (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Asenapina se distribuie rapid și are un volum mare de distribuție (aproximativ 20-25 l/kg), indicând o distribuție extravasculară extensivă. Asenapina se leagă intens (95 %) de proteinele plasmatice, incluzând albumina și glicoproteina acidă α_1 .

Metabolizare

Asenapina se metabolizează în proporție mare. Glucuronoconjugarea directă (mediată de UGT1A4) și oxidarea și demetilarea mediată de citocrom P450 (în principal CYP1A2, cu contribuția 2D6 și 3A4) reprezintă principalele căi de metabolizare a asenapinei. Într-un studiu *in vivo* la om, cu asenapină radiomarcată, entitatea plasmatică principală având legătură cu medicamentul a fost asenapina N-glucuronoconjugat; altele au inclus N-desmetil asenapina, N-desmetil asenapin N-carbamoil glucuronoconjugat, și asenapină nemodificată în cantități mici. Activitatea Sycrest este datorată în principal compusului mamă.

Asenapina este un inhibitor slab al CYP2D6. Asenapina nu provoacă inducerea activității CYP1A2 sau CYP3A4 în hepatocitele umane din cultură celulară. Administrarea concomitentă de asenapină împreună cu inhibitori, inductori sau substraturi cunoscuți ale acestei căi metabolice a fost studiată în mai multe studii de interacțiune medicamentoasă (vezi pct. 4.5).

Eliminare

Asenapina este o substanță cu clearance crescut, clearance-ul după administrarea intravenoasă este de 52 l/h. Într-un studiu de bilanț masic, cea mai parte din doza radioactivă a fost recuperată din urină (aproximativ 50 %) și din fecale (aproximativ 40 %), excretându-se doar o cantitate mică în fecale (5-16 %) sub formă nemodificată. După o fază de distribuție inițială mai rapidă, timpul de înjumătățire prin eliminare al asenapinei este de aproximativ 24 de ore.

Linearitate/non-linearitate

Creșterea dozei de la 5 la 10 mg de două ori pe zi (o creștere de două ori) a determinat creșteri mai puțin liniare (1,7 ori) atât în ceea ce privește gradul expunerii cât și concentrația maximă. Creșterea mai puțin proporțională a C_{max} și ASC cu doza se poate atribui limitelor capacității de absorbție la nivelul mucoasei orale după administrarea sublinguală.

În cazul administrării de două ori pe zi, starea de echilibru se atinge după 3 zile. Global, farmacocinetica asenapinei la echilibru este similară cu farmacocinetica dozei unice.

Farmacocinetica în cazul categoriilor speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica asenapinei a fost similară la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) sau insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și la subiecții cu funcție hepatică normală. La subiecții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), s-a observat o creștere de 7 ori a expunerii la asenapină (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Farmacocinetica asenapinei după o doză unică de 5 mg a fost similară la subiecții cu diverse grade de insuficiență renală și la subiecții cu funcție renală normală.

Nu există experiență cu asenapină la pacienții cu insuficiență renală severă cu clearance al creatininei mai mic de 15 ml/min.

Vârstnici

La pacienții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 de ani), expunerea la asenapină este cu aproximativ 30 % mai mare decât la adulți.

Copii și adolescenți

Într-un studiu farmacocinetic utilizând comprimate sublinguale fără aromă, la administrarea dozelor de 5 mg de două ori pe zi, farmacocinetica asenapinei la pacienții adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, inclusiv) este similară cu cea de la adulți. La adolescenți, doza de 10 mg de două ori pe zi nu a dus la creșterea expunerii comparativ cu doza de 5 mg de două ori pe zi.

Într-un al doilea studiu farmacocinetic utilizând comprimate sublinguale aromate, administrarea dozei de 10 mg de două ori pe zi la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, inclusiv) a dus la o creștere aproximativ proporțională cu doza expunerii asenapinei comparativ cu doza de 5 mg de două ori pe zi.

Sex

O analiză farmacocinetică populațională a indicat faptul că nu există nicio dovadă de diferențe între sexe în ceea ce privește farmacocinetica asenapinei.

Rasă

Într-o analiză farmacocinetică populațională, nu s-au identificat efecte semnificative clinic ale rasei asupra farmacocineticii asenapinei.

Fumatul

O analiză farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că fumatul, care induce CYP1A2, nu are niciun efect asupra clearance-ului asenapinei. Într-un studiu dedicat, fumatul concomitent în timpul administrării unei doze sublinguale unice de 5 mg nu are niciun efect asupra farmacocineticii asenapinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu evidențiază niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale de siguranță farmacologică. Studiile de toxicitate cu doză repetată la șobolani și câini au evidențiat în special efecte farmacologice care limitează doza, cum ar fi sedarea. În plus, s-au evidențiat efecte mediate de prolactină asupra glandelor mamare și tulburări ale ciclului menstrual. La câini, dozele orale mari au dus la hepatotoxicitate care nu a fost observată după administrarea intravenoasă cronică. Asenapina are un anumit grad de afinitate pentru țesuturile care conțin melanină. Cu toate acestea, la testele *in vitro* a fost lipsită de fototoxicitate. În plus, examinarea histopatologică a ochilor de câine tratați cronic cu asenapină nu a evidențiat niciun semn de toxicitate oculară, demonstrând absența unui risc fototoxic. Asenapina nu a fost genotoxică într-o serie de teste. În studiile de carcinogenitate subcutanată pe șobolani și șoareci, nu s-a observat creșterea incidenței tumorilor. Efectele din studiile non-clinice au fost observate doar la expuneri considerate ca depășind suficient de mult expunerea umană maximă, indicând absența importanței în cazul utilizării clinice.

Asenapina nu a afectat fertilitatea la șobolani și nu a fost teratogenă la șobolani și iepuri. În studiile de toxicologie asupra funcției de reproducere utilizând șobolani și iepuri s-a observat embriotoxicitate. Asenapina a provocat toxicitate maternă ușoară și o ușoară întârziere a dezvoltării scheletice fetale. După administrarea pe cale orală la iepuroaice gestante în perioada organogenezei, asenapina a influențat negativ greutatea corporală în cazul dozei mari de 15 mg/kg de două ori pe zi. La această doză s-a înregistrat scăderea greutății fetale. Când s-a administrat asenapină intravenos la iepuroaicele gestante, nu s-au observat semne de embriotoxicitate. La șobolani, toxicitatea embriofetală (creșterea avorturilor post-implantare, scăderea greutății fetale și întârzierea osificării) s-a observat după administrarea pe cale orală sau intravenoasă în timpul organogenezei și pe parcursul gestației. S-a observat creșterea mortalității neo-natale la descendenții femelelor de șobolan în timpul gestației și

perioadei de alăptare. Dintr-un studiu cu încrucișarea părinților s-a concluzionat că avorturile peri- și post-natale induse de asenapină sunt provocate mai degrabă de afectarea puilor decât de modificarea comportamentelor de alăptare ale femelelor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gelatină
Manitol (E421)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/aluminiu, care se dezlipesc, în cutii de 20, 60 sau 100 de comprimate sublinguale per cutie.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 01 septembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 05 mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (5 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sycrest 5 mg comprimate sublinguale
asenapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANTELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține asenapină 5 mg (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate sublinguale
60 comprimate sublinguale
100 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
Blister detașabil. A nu se strivi, mesteca sau înghiți.
Țineți comprimatul sub limbă până se dizolvă.
Nu beți și nu mâncați timp de 10 minute după administrarea comprimatului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/640/001 20 comprimate sublinguale
EU/1/10/640/002 60 comprimate sublinguale
EU/1/10/640/003 100 comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sycrest 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER (5 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sycrest 5 mg comprimate sublinguale
asenapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

N.V. Organon

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE (10 mg)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sycrest 10 mg comprimate sublinguale
asenapină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat sublingual conține 10 mg de asenapină (sub formă de maleat).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

20 comprimate sublinguale
60 comprimate sublinguale
100 comprimate sublinguale

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare sublinguală.
Blister detașabil. A nu se strivi, mesteca sau înghiți.
Țineți comprimatul sub limbă până se dizolvă.
Nu beți și nu mâncați timp de 10 minute după administrarea comprimatului.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/640/004 20 comprimate sublinguale
EU/1/10/640/005 60 comprimate sublinguale
EU/1/10/640/006 100 comprimate sublinguale

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Sycrest 10 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER (10 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sycrest 10 mg comprimate sublinguale
asenapină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

N.V. Organon

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Sycrest 5 mg comprimate sublinguale Sycrest 10 mg comprimate sublinguale asenapină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Sycrest și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sycrest
3. Cum să luați Sycrest
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sycrest
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sycrest și pentru ce se utilizează

Sycrest conține substanța activă asenapină. Acest medicament face parte dintr-o clasă de medicamente denumite antipsihotice. Sycrest este utilizat pentru tratarea episoadelor maniacale moderate spre severe asociate cu tulburarea bipolară de tip I la adulți. Medicamentele antipsihotice afectează substanțele chimice care permit comunicarea dintre celulele nervoase (neurotransmițători). Bolile care afectează creierul, cum este tulburarea bipolară de tip I, pot fi determinate de anumite substanțe chimice din creier cum sunt dopamina și serotonina care sunt în dezechilibru și aceste dezechilibre pot determina instalarea unora dintre simptomele pe care le prezentați. Nu se cunoaște exact mecanismul de acțiune al acestui medicament, însă se crede că reglează echilibrul acestor substanțe chimice.

Episoadele maniacale asociate cu tulburarea bipolară de tip I reprezintă o afecțiune cu simptome cum sunt senzație de “euforie”, a avea energie excesivă, nevoie mult mai mică de somn decât de obicei, vorbire foarte rapidă cu fugă de idei și uneori iritabilitate severă.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Sycrest

Nu luați Sycrest

Dacă sunteți alergic la asenapină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (listate la punctul 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Sycrest, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Sycrest nu a fost studiat la pacienții vârstnici cu demență. Cu toate acestea, pacienții vârstnici cu demență, care sunt tratați cu alte tipuri de medicamente similare, pot prezenta un risc crescut de accident vascular cerebral sau de deces. Sycrest nu este aprobat pentru tratamentul pacienților vârstnici cu demență, nefiind recomandat pentru acest grup particular de pacienți.

Sycrest poate determina scăderea tensiunii arteriale. În stadiile inițiale ale tratamentului, unele persoane pot leșina, în special când se ridică în picioare din poziție culcată sau din poziție șezând. De obicei această stare va trece de la sine, dar dacă nu trece, spuneți-i medicului dumneavoastră. Ar putea fi necesară ajustarea dozei pentru dumneavoastră.

Asenapina poate provoca somnolență, scădere bruscă a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare, amețeală și modificări ale capacității dumneavoastră de mișcare și echilibru, care pot duce la căderi, și în consecință la fracturi sau alte leziuni. Pacienții cu risc pentru căderi ar trebui evaluați înainte să li se prescrie asenapina.

Anunțați imediat medicul dumneavoastră dacă prezentați

- mișcări involuntare ritmice ale limbii, gurii și feței. Ar putea fi necesară întreruperea tratamentului cu Sycrest.
- febră, rigiditate musculară severă, transpirații sau un nivel scăzut al stării de conștiență (o tulburare numită „sindrom neuroleptic malign”). Ar putea fi necesar un tratament medical de urgență.

Înainte de a lua Sycrest, verificați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul:

- dacă ați fost diagnosticat vreodată cu o afecțiune printre ale cărei simptome se numără temperatură mare și rigiditate musculară (cunoscută și sub denumirea de Sindrom neuroleptic malign).
- dacă ați prezentat vreodată mișcări anormale ale limbii sau feței (diskinezie tardivă). Trebuie să știți că ambele afecțiuni pot fi provocate de acest tip de medicament.
- dacă aveți o afecțiune cardiacă sau dacă urmați un tratament pentru o afecțiune cardiacă care vă predispozează la tensiune arterială mică
- dacă aveți diabet sau aveți predispoziție pentru diabet
- dacă aveți boala Parkinson sau demență
- dacă aveți epilepsie (convulsii)
- dacă prezentați dificultăți de înghițire (disfagie)
- dacă aveți probleme hepatice severe, în acest caz nu luați Sycrest.
- dacă aveți dificultăți în controlarea temperaturii centrale a corpului
- dacă aveți gânduri de suicid
- dacă aveți valori anormal de mari ale prolactinei în sânge (hiperprolactinemie)

Asigurați-vă că îi spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații, deoarece acesta/aceasta poate dori să vă ajusteze doza sau să vă monitorizeze o vreme. De asemenea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă aceste afecțiuni apar sau se agravează în timpul utilizării Sycrest.

Copii și adolescenți

Utilizarea Sycrest nu este recomandată la pacienți cu vârste sub 18 ani.

Sycrest împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot să reducă sau să crească efectul medicamentului Sycrest.

Dacă luați alte medicamente, Sycrest trebuie să fie luat ultimul.

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente antidepresive (în special fluvoxamină, paroxetină sau fluoxetină), deoarece poate fi necesară modificarea dozei dumneavoastră de Sycrest sau a medicamentului antidepresiv.

Trebuie să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente pentru boala Parkinson (cum ar fi levodopa), deoarece acest medicament le poate scade eficacitatea.

Deoarece Sycrest acționează în principal la nivelul creierului, poate apare interferență cu alte medicamente (sau alcool etilic) care acționează la nivelul creierului, ca urmare a unui efect aditiv asupra funcției cerebrale.

Deoarece Sycrest poate scădea tensiune arterială, este necesară precauție când Sycrest se ia cu alte medicamente care scad tensiunea arterială.

Sycrest împreună cu alimente, băuturi și alcool

Nu beți și nu mâncați timp de 10 minute după ce luați acest medicament.

Trebuie să evitați consumul de alcool etilic în timp ce luați acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu luați Sycrest în timp ce sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă acest lucru. Dacă luați acest medicament și rămâneți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, întrebați-l pe medicul dumneavoastră dacă puteți continua să luați Sycrest.

Următoarele simptome pot să apară la nou-născuți ale căror mame au utilizat Sycrest în ultimul trimestru (ultimele trei luni de sarcină): tremurături, rigiditate și/sau slăbiciune musculară, somnolență, agitație, probleme la respirație și dificultăți de hrănire. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre aceste simptome, poate fi necesar să vă contactați medicul.

Nu alăptați în timp ce luați Sycrest.

Conducerea vehiculelor și folosire utilajelor

Sycrest poate provoca sedare sau somnolență. De aceea, asigurați-vă că nu vă sunt afectate atenția și concentrarea înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Sycrest

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este un comprimat sublingual de 5 mg sau 10 mg de două ori pe zi. Trebuie luată o doză dimineața și una seara.

Instrucțiuni pentru utilizare

Sycrest este destinat administrării sublinguale.

Sycrest nu este recomandat pentru dumneavoastră dacă nu sunteți capabil să luați comprimatele după cum este descris mai jos. Dacă nu sunteți capabil(ă) să luați acest medicament așa cum este descris mai jos, s-ar putea ca tratamentul să nu fie eficient pentru dumneavoastră.

- Nu scoateți comprimatul sublingual din blister până nu sunteți gata să îl luați.
- Atingerea comprimatului trebuie făcută cu mâinile uscate.
- Nu împingeți comprimatul prin blister. Nu tăiați și nu rupeți blisterul.
- Dezlipiți abțibildul colorat (Figura 1).
- Scoateți ușor comprimatul (Figura 2). Nu striviți comprimatul.
- Pentru asigurarea unei absorbții optime, puneți comprimatul sub limbă și așteptați până se dizolvă complet (Figura 3). Comprimatul se va dizolva în salivă în câteva secunde.
- Nu înghițiți și nu mestecați comprimatul.
- Nu beți și nu mâncați timp de 10 minute după administrarea comprimatului.

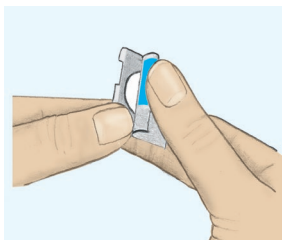


Figura 1

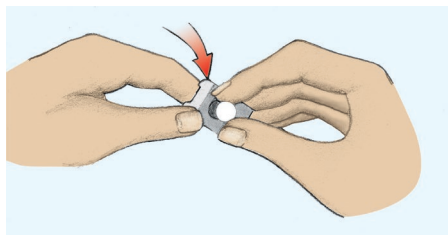


Figura 2

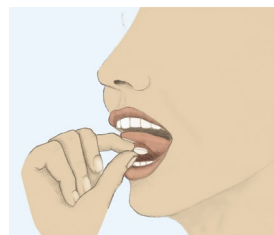


Figura 3

Dacă luați mai mult Sycrest decât trebuie

Dacă luați prea mult Sycrest, contactați imediat un medic. Luați cutia de medicamente cu dumneavoastră. În caz de supradozaj vă puteți simți adormit sau obosit, puteți avea mișcări anormale ale corpului, puteți avea dificultăți în a sta în picioare sau în a merge pe jos, să vă simțiți amețit datorită hipotensiunii arteriale și să vă simțiți agitat sau confuz.

Dacă uitați să luați Sycrest

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați să luați o doză, luați următoarea doză la momentul obișnuit. Dacă uitați să luați două sau mai multe doze, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă încetați să luați Sycrest

Dacă întrerupeți administrarea de Sycrest, veți pierde efectele acestui medicament. Nu trebuie să opriți administrarea acestui medicament decât dacă așa vă recomandă medicul dumneavoastră, deoarece simptomele dumneavoastră pot reveni.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

După administrarea acestui medicament au fost raportate reacții adverse grave. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome:

- reacții alergice (acestea implică de obicei o asociere de simptome cum ar fi dificultăți la respirație sau la înghițire, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului, erupție trecătoare pe piele, mâncărime și bătăi rapide ale inimii)
- creștere bruscă a temperaturii corpului, însoțită de transpirații, bătăi rapide ale inimii, rigiditate musculară severă, confuzie și tensiune arterială fluctuantă care poate duce la comă
- convulsii, crize sau atacuri convulsive
- leșin
- căderi care pot apărea ca rezultat al unuia sau mai multor evenimente adverse cum sunt: somnolență, scădere bruscă a tensiunii arteriale când vă ridicați în picioare, amețală și modificări ale capacității dumneavoastră de a vă mișca și de a vă păstra echilibrul

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți:

- semne ale creșterii valorilor zahărului din sânge cum sunt sete excesivă, senzație de foame sau urinare în exces, slăbiciune sau agravare a diabetului zaharat
- mișcări ondulatorii ale limbii, sau alte mișcări necontrolate ale limbii, gurii, obrazilor, sau maxilarului care pot ajunge până la brațe și picioare

Alte reacții adverse raportate după administrarea acestui medicament includ:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- anxietate

- somnolență

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- creștere în greutate
- creștere a poftei de mâncare
- contracții musculare lente sau susținute
- stare de neliniște
- contracții musculare involuntare
- mișcări lente, tremurături
- sedare
- amețeală
- greață
- modificare a gustului
- senzație de amorțeală la nivelul limbii sau gurii
- creștere a secreției de salivă (salivație în exces)
- rigiditate musculară
- oboseală
- creștere a concentrațiilor proteinelor hepatice

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- mișcări musculare anormale: un ansamblu de simptome cunoscut ca și simptome extrapiramidale (SEP) care poate include una sau mai multe dintre următoarele: mișcări anormale ale mușchilor, limbii, sau mandibulei, contracții musculare lente sau susținute, spasme musculare, tremor (tremurături), mișcări anormale ale ochilor, contracții musculare involuntare, mișcări lente sau stare de neliniște
- senzații neplăcute la nivelul picioarelor (numite de asemenea sindromul picioarelor neliniștite)
- dificultăți de vorbire
- bătăi ale inimii anormal de rare sau rapide
- blocarea conducerii la nivelul inimii
- electrocardiogramă anormală (prelungirea intervalului QT)
- scăderea tensiunii arteriale la ridicarea în picioare
- tensiune arterială scăzută
- senzație de înțepături la nivelul limbii sau gurii
- limbă umflată sau dureroasă
- dificultate în înghițire
- ulcere, durere, înroșire, umflare și vezicule la nivelul gurii
- disfuncție sexuală
- lipsa perioadelor regulate ale ciclului menstrual

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane)

- modificări ale numărului celulelor albe din sânge
- dificultăți de concentrare a privirii
- cheaguri de sânge în vasele de sânge de la nivelul plămânilor cauzând durere la nivelul pieptului și dificultate în respirație
- afecțiuni musculară care se manifestă prin înțepături și dureri musculare inexplicabile
- mărirea sânilor la bărbați
- scurgere de lapte sau lichid de la nivelul sânilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Sycrest

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra acest medicament în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate și lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sycrest

- Substanța activă este asenapina.
- Fiecare comprimat sublingual de Sycrest 5 mg conține 5 mg asenapină.
- Fiecare comprimat sublingual de Sycrest 10 mg conține 10 mg asenapină.
- Cantitatea exactă este precizată pe ambalajul de Sycrest.
- Celelalte componente sunt gelatina și manitolul (E421).

Cum arată Sycrest și conținutul ambalajului

Comprimatele sublinguale de 5 mg sunt rotunde, de culoare albă până la aproape albă marcate cu “5” pe una dintre fețe.

Comprimatele sublinguale de 10 mg sunt rotunde, de culoare albă până la aproape albă marcate cu “10” pe una dintre fețe.

Comprimatele sublinguale sunt distribuite în blistere care se dezlipesc, și conțin fiecare câte 10 comprimate. Ambalajele pot conține 20, 60 sau 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informație privind acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {luna/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.