

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sycrest 5 mg resoribletter, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje resoriblett, sublingual innehåller 5 mg asenapin (som maleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Resoriblett, sublingual

Rund, vit till benvit, resoribletter, sublingual präglade med "5" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sycrest är avsett för behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär I-sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Sycrest vid monoterapi är 5 mg två gånger dagligen. En dos ska tas på morgonen och en dos ska tas på kvällen. Dosen kan ökas till 10 mg två gånger dagligen baserat på individuellt kliniskt svar och tolerans. Se avsnitt 5.1. Vid kombinationsbehandling rekommenderas en startdos på 5 mg två gånger dagligen. Beroende på det kliniska svaret och toleransen hos den individuella patienten kan dosen ökas till 10 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Sycrest ska användas med försiktighet till äldre. Det finns begränsad information avseende effekt för patienter som är i åldern 65 år och äldre. Tillgängliga farmakokinetikdata finns i avsnitt 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av asenapin hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som har ett kreatininclearance mindre än 15 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) kan förhöjda plasmanivåer av asenapin inte uteslutas och försiktighet rekommenderas. Hos personer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), observerades en 7-faldig ökning av exponeringen för asenapin. Därför rekommenderas inte Sycrest till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

En farmakokinetisk studie och en korttids effekt- och säkerhetsstudie har genomförts på pediatrik population (ålder 10–17 år) med manisk eller blandade episoder associerade med bipolär I-sjukdom. Säkerheten vid långtidsbehandling i denna population undersöktes i en 50 veckor lång, uppföljande observationsstudie med öppen behandling. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Tabletten ska inte tas ur blistern förrän man är redo att ta den. Händerna ska vara torra när man tar i tabletten. Tabletten ska inte tryckas ut ur blistern. Blistern får inte klippas i eller vridas. Man drar tillbaka den färgade fliken och tar försiktigt ut tabletten. Tabletten får inte krossas.

För att säkerställa optimal absorption ska Sycrest resoriblett, placeras under tungan och tillåtas att fullständigt lösas upp. Tabletten kommer att lösas upp i saliven inom några sekunder. Sycrest resoriblett, ska inte tuggas eller sväljas. Intag av mat och dryck ska undvikas i 10 minuter efter administrering.

I kombination med andra läkemedel ska Sycrest tas sist.

Behandling med Sycrest rekommenderas inte till personer som är oförmögna att följa detta administreringssätt då biotillgängligheten av asenapin när det sväljs är låg (<2 % med oral tablettformulering).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Äldre patienter med demensrelaterad psykos som behandlas med antipsykotiska medel har en ökad risk att avlida.

Sycrest är inte godkänd för behandling av patienter med demensrelaterad psykos och rekommenderas inte till denna särskilda grupp av patienter.

Neuroleptiskt malignt syndrom

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS), kännetecknat av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda kreatinfosfokinasnivåer i serum, har rapporterats inträffa med antipsykotiska medel, inklusive asenapin. Ytterligare kliniska tecken kan omfatta myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt.

Om en patient utvecklar tecken och symtom som tyder på NMS måste Sycrestbehandlingen avslutas.

Kramper

I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av kramper under behandling med asenapin. Därför ska Sycrest användas med försiktighet till patienter med kramptillstånd i anamnesen eller med tillstånd förknippade med kramper.

Själv mord

Risken för självmordsförsök tillhör psykotiska sjukdomar och bipolär sjukdom och noggrann övervakning av högriskpatienter ska åtfölja behandling.

Ortostatisk hypotension

Asenapin kan framkalla ortostatisk hypotension och synkope, speciellt tidigt i behandlingen, vilket troligen återspeglar dess α 1-adrenergantagonistiska egenskaper. I synnerhet äldre patienter löper risk att få ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av synkope under behandling med Sycrest. Sycrest ska användas med försiktighet till äldre patienter och patienter med känd hjärtkärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt eller ischemi, överledningsrubbningsar), cerebrovaskulär sjukdom, eller tillstånd som predisponerar patienten för hypotension (t.ex. dehydrering eller hypovolemi).

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med framkallande av tardiv dyskinesi kännetecknat av rytmiska, ofrivilliga rörelser, företrädesvis i tungan och/eller ansiktet. I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av tardiv dyskinesi under behandling med asenapin. Uppkomst av extrapyramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos patienter på Sycrest, ska man överväga att avsluta behandlingen.

Hyperprolaktinemi

Ökning av prolaktinnivåer har observerats hos några patienter med Sycrest. I kliniska prövningar rapporterades få biverkningar som var förknippade med onormala prolaktinnivåer.

QT-intervall

Kliniskt relevant QT-förlängning verkar inte vara förknippat med asenapin. Försiktighet ska iaktas när Sycrest förskrivs till patienter med känd hjärtkärlsjukdom eller förekomst av familjär QT-förlängning, och vid samtidig behandling med andra läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi eller försämring av tidigare diabetes har emellanåt rapporterats under behandling med asenapin. Utvärdering av förhållandet mellan användning av atypiska antipsykotika och glukosavvikelser försvåras av en bakomliggande ökad risk för diabetes mellitus hos patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom och den ökande incidensen av diabetes mellitus hos befolkningen i allmänhet. Lämplig klinisk övervakning är tillräddig för patienter som har diabetes och för patienter med riskfaktorer för utveckling av diabetes mellitus.

Dysfagi

Esofagusdysmotilitet och aspiration har förknippats med antipsykotisk behandling. Fall av dysfagi har emellanåt rapporterats hos patienter som behandlas med Sycrest.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbning av kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med antipsykotiska läkemedel. Från kliniska prövningar dras slutsatsen att ingen kliniskt relevant störning i regleringen av kroppstemperaturen verkar vara förknippad med asenapin. Lämpligt omhändertagande rekommenderas vid förskrivning av Sycrest till patienter som kommer att utsättas för tillstånd som kan bidra till en förhöjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig behandling med läkemedel med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

Exponeringen för asenapin ökar 7-faldigt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Därför rekommenderas inte Sycrest till dessa patienter.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av Sycrest till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens eftersom båda grupperna kan ha en ökad risk att drabbas av neuroleptiskt malignt syndrom såväl som en ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också omfatta förvirring, medvetandesänkning, postural instabilitet med frekvent falltendens.

Fallolyckor

Asenapin kan orsaka biverkningar såsom somnolens, ortostatisk hypotension, yrsel och extrapyramidala symptom, vilket kan leda till fallolyckor och därmed frakturer eller andra skador. Patienter med risk för fallolyckor bör utvärderas före ordination av asenapin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mot bakgrund av de primära effekterna av asenapin på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8), ska försiktighet iaktas när det tas i kombination med andra centralt verkande läkemedel. Patienter ska avrådas från att använda alkohol när de tar Sycrest.

Potential hos andra läkemedel att påverka Sycrest

Asenapin elimineras primärt genom direkt glukoronidering av UGT1A4 och oxidativ metabolism av cytokrom P450-isoenzymer (huvudsakligen CYP1A2). De potentiella effekterna av inhibitorer och en inducerare på flera av dessa enzymanor på asenapins farmakokinetik studerades, speciellt fluvoxamin (CYP1A2 hämmare), paroxetin (CYP2D6 hämmare), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4 hämmare), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2) hämmare, karbamazepin (CYP3A4/1A2 inducerare) och valproat (UGT hämmare). Förutom fluvoxamin uppvisade inget av de interagerande läkemedlen någon kliniskt relevant förändring av asenapins farmakokinetik.

Kombinerad administrering av en engångsdos av asenapin 5 mg, fluvoxamin 25 mg två gånger dagligen gav en 29 % ökning av AUC för asenapin. Den totala terapeutiska dosen fluvoxamin förväntas ge en större ökning av plamakoncentrationen av asenapin. Därför ska samtidig administrering av asenapin och fluvoxamin ske med försiktighet.

Potential hos Sycrest att påverka andra läkemedel

På grund av dess α 1-adrenergantagonism med potential att inducera ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.4), kan Sycrest förstärka effekten av vissa antihypertensiva läkemedel.

Asenapin kan motverka effekten av levodopa och dopaminagonister. Om denna kombination anses nödvändig, ska den lägsta effektiva dosen för varje behandling förskrivas.

In vitro-studier tyder på att asenapin svagt hämmar CYP2D6. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier där man undersökte effekterna på CYP2D6-hämning av asenapin gav följande resultat:

- Efter samtidig administrering av dextrometorfan och asenapin till friska personer, mättes kvoten av dextrofan/dextrometorfan (DX/DM) som en markör av CYP2D6-aktivitet. Behandling med asenapin 5 mg två gånger dagligen resulterade i en fraktionell minskning av DX/DM-kvoten till 0,43, vilket tyder på CYP2D6-hämning. I samma studie minskade behandling med paroxetin 20 mg dagligen DX/DM-kvoten till 0,032.
- I en separat studie, påverkade inte samtidig administrering av en engångsdos 75 mg imipramin med en engångsdos 5 mg asenapin plasmakoncentrationerna av metaboliten desipramin (ett CYP2D6-substrat).
- Samtidig administrering av en engångsdos 20 mg paroxetin (CYP2D6-substrat och CYP2D6-hämmare) under behandling med 5 mg asenapin två gånger dagligen hos 15 friska män gav en nästan 2-faldig ökning av exponeringen för paroxetin.

In vivo verkar asenapin på sin höjd vara en svag CYP2D6-hämmare. Asenapin kan emellertid förstärka den hämmande effekten av paroxetin på dess egen metabolism.

Därför ska man iaktta försiktighet vid samtidig administrering av Sycrest med läkemedel som både är substrat för och hämmare av CYP2D6.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Sycrest hos gravida kvinnor. Asenapin var inte teratogent i djurstudier. Djurstudier har visat maternella och embryonala toxiska effekter (se avsnitt 5.3).

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive Sycrest) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter om agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem hos nyfödda. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Sycrest ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med asenapin men då endast om potentiella fördelar överväger potentiella risker för fostret.

Amning

Asenapin utsöndrades i mjölk vid laktation hos råtta. Det är okänt om asenapin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Amning ska avbrytas under behandling med Sycrest.

Fertilitet

Ingen försämring av fertiliteten har observerats i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Asenapin kan orsaka somnolens och sedation. Därför ska patienter iaktta försiktighet med att framföra fordon och använda maskiner tills de är tillräckligt säkra på att Sycrest inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Översikt av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i samband med användning av asenapin i kliniska studier var somnolens och ångest. Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Andra allvarliga biverkningar diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Incidensen biverkningar vid asenapinbehandling är listade nedan. Tabellen är baserad på biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och/eller vid användning efter godkännandet.

Alla biverkningar är listade efter organsystemklass och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

System-organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Neutropeni	
Immunsystemet			Allergiska reaktioner		
Metabolism och nutrition		Viktökning Ökad aptit	Hyperglykemi		
Psykiska störningar	Ångest				
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonism Sedation Yrsel Dysgeusi	Synkope Kramper Extrapyramidalastörningar Dysartri "Restless legs syndrome"	Neuroleptiskt malignt syndrom	
Ögon				Akkommodationsstörning	

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat			Sinusbrady- kardi Grenblock Elektrokardio- gram QT-för- längning Sinustakykardi		
Blodkärl			Ortostatisk hypotension Hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Lungembolism	
Magtarm kanalen		Oral hypestesi Illamående Hypersalivation	Svullen tunga Dysfagi Glossodyni Oral parestesi Skador i munhålans slemhinna (sår, blåsor och inflammation)		
Lever och gallvägar		Alanin- aminotrans- ferasökning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer					Fallolyckor*
Muskuloskele- tala systemet och bindväv		Muskelrigiditet		Rabdomyolys	
Graviditet, pu- erperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktions- organ och bröst- körtel			Sexuell dys- funktion Amenorré	Gynekomasti Galaktorré	
Allmänna symptom och/eller symp- tom vid admi- nistreringsstället		Trötthet			

* Se underavsnitt ”Fallolyckor” nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (EPS)

I kliniska prövningar var incidensen av extrapyramidala symtom högre hos asenapinbehandlade patienter än placebo (15,4 % respektive 11,0 %).

Enligt korttidsstudier (6 veckor) på schizofreni verkar det vara ett dosresponsförhållande för akatysi hos patienter som behandlas med asenapin, och det var en ökande trend för parkinsonism vid högre doser.

Baserat på en liten farmakokinetisk studie, föreföll pediatrika patienter vara mer känsliga för dystoni vid en initial dosering med asenapin när ett schema för gradvis upptitrering inte följdes (se avsnitt 5.2). Incidensen av dystoni i pediatrika kliniska studier där gradvis upptitrering användes var liknade den som ses i studier hos vuxna.

Viktökning

I de kombinerade korttids- och långtidsstudierna av schizofreni och bipolär mani hos vuxna, var den genomsnittliga förändringen av kroppsvikten för asenapin 0,8 kg. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid endpoint) i korttidsstudier med schizofreni var 5,3 % för asenapin jämfört med 2,3 % för placebo. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid endpoint) i korttidsstudier med flexibel dos vid bipolär mani var 6,5 % för asenapin jämfört med 0,6 % för placebo.

I en tre-veckors, placebokontrollerad, randomiserad effekt- och säkerhetsstudie med fasta doser hos pediatrika patienter 10 till 17 år med bipolär I-sjukdom, var den genomsnittliga förändringen av vikten från baseline vid endpoint för placebo och asenapin 2,5 mg, 5 mg och 10 mg två gånger om dagen 0,48, respektive 1,72, 1,62 och 1,44 kg. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid dag 21) var 14,1 % för asenapin 2,5 mg två gånger om dagen, 8,9 % för asenapin 5 mg två gånger om dagen och 9,2 % för asenapin 10 mg två gånger om dagen, jämfört med 1,1 % för placebo. I uppföljningsstudien med långtidsbehandling (50 veckor) upplevde totalt 34,8% av försökspersonerna kliniskt signifikant viktökning (dvs $\geq 7\%$ ökning i kroppsvikt vid endpoint). Totalt medelvärde (SD) för viktökning vid studiens endpoint var 3,5 (5,76) kg.

Ortostatisk hypotension

Incidensen av ortostatisk hypotension hos äldre personer var 4,1 % jämfört med 0,3 % i den kombinerade fas 2/3 studiepopulationen.

Fallolyckor

Fallolyckor kan inträffa som en följd av en eller flera följande biverkningar: somnolens, ortostatisk hypotension, yrsel, extrapyramidala symptom.

Leverenzym

Övergående, asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser, alanintransferas (ALAT), aspartattransferas (ASAT) är vanligt, speciellt i tidig behandling.

Övrigt

Cerebrovaskulära biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med asenapin men någon överincidens utöver vad som är förväntat hos vuxna mellan 18 och 65 år har inte påvisats.

Asenapin har anestetiska egenskaper. Oral hypoestesi och oral parestesi kan inträffa direkt efter intag och försvinner vanligtvis inom 1 timme.

Efter marknadsintroduktionen har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, Quinckeödem, svullnad i tunga och svalg (farynxödem), rapporterats hos patienter som behandlats med asenapin.

Pediatrik population

Asenapin är inte avsett för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

De kliniskt relevanta biverkningar som identifierats i de bipolära- och schizofrenistudierna på barn liknade de som observerats i bipolära- och schizofrenistudier på vuxna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (≥ 5 % och minst dubbelt så ofta som placebo) hos pediatrika patienter med bipolär I-sjukdom var somnolens, sedation, yrsel, dysgeusi, oral hypestesi, oral parestesi, illamående, ökad aptit, trötthet och viktökning (se *Viktökning* ovan).

De vanligaste rapporterade biverkningarna (andelen patienter ≥ 5 % och minst dubbelt så ofta som placebo) hos pediatrika patienter med schizofreni var somnolens, sedation, akatysi, yrsel och oral hypestesi. Det var statistiskt signifikant högre incidens av patienter med ≥ 7 % viktökning (från baseline till endpoint) jämfört med placebo (3,1 %) för Sycrest 2,5 mg två gånger om dagen (9,5 %) och Sycrest 5 mg två gånger om dagen (13,1 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Få fall av överdosering rapporterades under asenapinprogrammet. Ungefärliga doser som rapporterades låg mellan 15 och 400 mg. I de flesta fall var det oklart om asenapin hade tagits sublinguellt. Behandlingsrelaterade biverkningar omfattade agitation och förvirring, akatysi, orofacial dystoni, sedation och asymtomatiska EKG-fynd (bradykardi, supraventrikulära komplex, intraventrikulärt ledningshinder).

Det finns ingen särskild information tillgänglig om behandling vid överdosering av Sycrest. Det finns ingen specifik antidot mot Sycrest. Man ska beakta att flera läkemedel kan vara inblandade. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att man ska upptäcka eventuella arytmier och behandling av överdosering ska koncentreras på understödjande behandling, upprätthålla adekvat syresättning och ventilation och behandling av symtom. Hypotension och cirkulatorisk kollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätskor och/eller sympatomimetiska medel (adrenalin och dopamin ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotension i samband med Sycrest-inducerad alfa-blockad). Om svåra extrapyramidala symtom uppstår ska man ge antikolinerga läkemedel. Noggrann medicinsk övervakning och kontroll ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, ATC-kod: N05AH05

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för asenapin är inte helt klarlagd. Baserat på dess receptorfarmakologi, antas det emellertid att effekten av asenapin medieras genom en kombination av antagonistaktivitet vid D2- och 5-HT_{2A}-receptorer. Verkan via andra receptorer t.ex. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ och α ₂-adrenerga receptorer, kan också bidra till de kliniska effekterna av asenapin.

Farmakodynamisk effekt

Asenapin uppvisar hög affinitet till serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ och 5-HT₇-receptorer, dopamin D₂, D₃, D₄ och D₁-receptorer, α ₁ och α ₂-adrenerga receptorer och histamin H₁-receptorer samt måttlig affinitet till H₂-receptorer. I *in vitro*-analyser verkar asenapin som en antagonist på dessa receptorer. Asenapin har inte någon väsentlig affinitet till kolinerga muskarinreceptorer.

Klinisk effekt

Klinisk effekt vid bipolär I-sjukdom

Effekten av asenapin vid behandling av DSM-IV manisk eller kombinerad episod av bipolär I-sjukdom, med eller utan psykotiska inslag, utvärderades i två 3-veckorsstudier med liknande design, randomiserade, dubbel-blinda, flexibel dos, med placebo och aktiv kontroll (olanzapin) monoterapi, omfattande 488 respektive 489 patienter. Alla patienter uppfyllde det diagnostiska kriteriet för bipolär I-sjukdom, pågående manisk episod (DSM-IV 296.4x) eller kombinerad (DSM-IV 296.6x) enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) och med en Young Mania Rating Scale (Y-MRS) poäng på ≥ 20 vid screening och baseline. Patienter med "rapid cycling" exkluderades från dessa studier. Asenapin visade bättre effekt än placebo i minskningen av maniska symtom under 3 veckor. Vid LOCF-analys är poängskattning [95 % KI] i förändringen från baseline till endpoint avseende YMRS i de två studierna enligt följande:

-11,5 [-13,0, -10,0] för asenapin respektive -7,8 [-10,0, -5,6] för placebo och

-10,8 [-12,3, -9,3] för asenapin respektive -5,5 [-7,5, -3,5] för placebo.

En statistisk signifikant skillnad mellan asenapin och placebo sågs redan vid dag 2.

Patienter från de två pivotala 3-veckors studierna studerades ytterligare under en 9-veckors uppföljningsstudie. Denna studie visade bibehållen effekt under episoden efter 12 veckors randomiserad behandling.

I en 3 veckor lång dubbel-blind placebokontrollerad studie med fasta doser och parallella grupper med personer med bipolär I-sjukdom som upplevde en akut manisk eller blandad episod med 367 patienter varav 126 fick placebo, 122 fick 5 mg asenapin två gånger om dagen (b.i.d.) och 119 fick 10 mg asenapin b.i.d., uppnåddes den primära effekthypotesen. Båda asenapindoserna (5 mg b.i.d. och 10 mg b.i.d.) var överlägsna placebo och visade statistiskt signifikanta förbättringar i förändring från baseline i totala Y-MRS-poäng vid dag 21 jämfört med placebo. Baserat på en LOCF-analys som inkluderade alla behandlade patienter var skillnaden i förändring av minsta kvadratmedelvärde (LS mean) i totala Y-MRS-poäng från baseline till dag 21, mellan asenapin 5 mg b.i.d. och placebo, -3,1 poäng (95 % KI [-5,7; -0,5]; p-värde = 0,0183). Skillnaden i förändring av LS mean i totala Y-MRS-poäng från baseline till dag 21 mellan asenapin 10 mg b.i.d. och placebo var -3,0 poäng (95 % KI [-5,6; -0,4]; p-värde = 0,0244). En statistiskt signifikant skillnad mellan asenapin och placebo sågs redan dag 2. I denna kontrollerade korttidsstudie med fasta doser fanns inga belägg för ytterligare fördel med dosen 10 mg två gånger dagligen jämfört med 5 mg två gånger dagligen.

I en 12 veckors, placebokontrollerad studie som omfattade 326 patienter med en manisk eller blandad episod av bipolär I-sjukdom, med eller utan psykotiska kännetecken, som endast delvis svarat på monoterapi med litium eller valproat under 2 veckor vid terapeutiska serumnivåer, medförde tillägg av asenapin som adjunktiv behandling bättre effekt än monoterapi med litium eller valproat vid vecka 3 (vid LOCF-analys var poängskattning [95 % KI] i förändringen från baseline till endpoint avseende YMRS -10,3 [-11,9, -8,8] för asenapin och -7,9 [-9,4, -6,4] för placebo) och vid vecka 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] för asenapin och -9,3 [-11,8, -7,6] för placebo) avseende minskning av maniska symtom.

Pediatrik population

Asenapin är inte avsett för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten för Sycrest utvärderades hos 403 pediatrika patienter med bipolär I-sjukdom som deltog i en singel, 3-veckors, placebokontrollerad, dubbel-blind studie, av vilka 302 patienter erhöll Sycrest med fasta doser varierande från 2,5 mg till 10 mg två gånger dagligen. Studieresultaten visade statistiskt signifikant fördel för alla tre doserna Sycrest med förbättring av Young Mania Rating Scale (Y-MRS) total poäng, mätt som förändring från baseline till dag 21, jämfört med placebo. Effekt vid långtidsbehandling kunde inte fastställas i en 50 veckor lång uppföljande observationsstudie med öppen behandling. De kliniskt relevanta biverkningar som identifierades i de pediatrika studierna var i allmänhet desamma som de som observerats i studier på vuxna. Negativa effekter av behandlingen på viktökning och på plasmalipidprofil föreföll dock vara större än observerade effekter i studier på vuxna.

Effekten för Sycrest visades inte i en 8-veckors, placebokontrollerad, dubbel-blind, randomiserad studie med fasta doser hos 306 ungdomar 12-17 år med schizofreni vid doseringen 2,5 mg och 5 mg två gånger dagligen.

Pediatrika studier med Sycrest utfördes med smaksatta sublinguala tabletter. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sycrest för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid bipolär I-sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter sublingual administrering absorberas asenapin snabbt med maximala plasmakoncentrationer inom 0,5 till 1,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för sublingualt asenapin 5 mg är 35 %. Den absoluta biotillgängligheten av asenapin när det sväljs är låg (<2 % med en oral tablettformulering). Intag av vatten flera (2 eller 5) minuter efter administrering av asenapin medförde minskad (19 % respektive 10 %) exponering för asenapin. Därför ska intag av föda och dryck undvikas i 10 minuter efter administrering (se avsnitt 4.2).

Distribution

Asenapin distribueras snabbt och har en stor distributionsvolym (ungefär 20-25 l/kg), vilket tyder på en omfattande extravaskulär distribution. Asenapin har en hög bindning (95 %) till plasmaproteiner, inklusive albumin och surt α 1-glykoprotein.

Metabolism

Asenapin genomgår en omfattande metabolisering. Direkt glukuronidering (medierat av UGT1A4) och cytokrom P450 (primärt CYP1A2, med bidrag av 2D6 och 3A4) medierad oxidation och demetylering är de primära metaboliseringsvägarna för asenapin. I en human *in vivo*-studie med radioaktivt märkt asenapin var asenapin N⁺-glukuronid den mest framträdande läkemedelsrelaterade komponenten i plasma; andra omfattade N-desmetylasenapin, N-karbamoyl glukuronid och oförändrat asenapin i mindre mängd. Sycrestaktiviteten är främst beroende på moderssubstansen.

Asenapin är en svag CYP2D6-hämmare. Asenapin orsakar inte induktion av CYP1A2 eller CYP3A4 aktiviteter i human hepatocytodling. Samtidig administrering av asenapin med kända inhibitorer, inducerare eller substrat av dessa metaboliseringsvägar har undersökts i ett antal läkemedelsinteraktionsstudier (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Asenapin är en förening med hög eliminering, med en eliminering på 52 l/tim efter intravenös administrering. I en massbalansstudie återfanns den största delen av den radioaktiva dosen i urin (omkring 50 %) och faeces (omkring 40 %), med endast en liten utsöndring i faeces (5-16 %) i oförändrad form. Efter en initial snabbare distributionsfas, är den terminala halveringstiden för asenapin ungefär 24 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ökad dos från 5 till 10 mg två gånger dagligen (en tvåfaldig ökning) ger mindre än linjär (1,7 gånger) ökning både av graden av exponering och av maximal koncentration. Den mindre än proportionella ökningen av C_{max} och AUC med dos kan hänföras till begränsningarna i absorptionsförmåga från munslemhinna efter sublingual administrering.

Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady-state inom 3 dagar. Generellt liknar steady-state farmakokinetik för asenapin farmakokinetiken vid engångdos.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för asenapin var liknande hos personer med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion och hos personer med normal leverfunktion. Hos individer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), observerades en 7-faldig ökning av exponeringen för asenapin (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för asenapin efter en engångsdos på 5 mg asenapin var liknande hos individer med varierande grader av nedsatt njurfunktion och hos individer med normal njurfunktion.

Det saknas erfarenhet av asenapin hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance mindre än 15 ml/min.

Äldre

Hos äldre patienter (mellan 65 och 85 års ålder) är exponering för asenapin ungefär 30 % högre än hos vuxna.

Pediatrik population (barn och ungdomar)

I en PK studie med icke-smaksatta sublinguala tabletter vid dosnivån 5 mg två gånger dagligen var farmakokinetiken för asenapin hos ungdomar (12 till och med 17 års ålder) liknande det som observerats hos vuxna. Hos ungdomar gav dosen på 10 mg två gånger dagligen inte högre exponering jämfört med 5 mg två gånger dagligen.

I en andra PK studie med smaksatta sublinguala tabletter resulterade dosen 10 mg asenapin två gånger om dagen hos en pediatrik population (i åldern 10 till och med 17 år) i en approximativ dosproportionell ökning av exponeringen för asenapin jämfört med 5 mg två gånger om dagen.

Kön

En farmakokinetisk populationsanalys visade inte något belegg för könsrelaterad skillnad i farmakokinetiken för asenapin.

Ras

I en farmakokinetisk populationsanalys påvisades inga kliniskt relevanta effekter av ras på farmakokinetiken för asenapin.

Rökning

En farmakokinetisk populationsanalys visade att rökning, som inducerar CYP1A2, inte har någon effekt på elimineringen av asenapin. I en dedicerad studie hade rökning samtidigt med administrering av en 5 mg sublingual engångsdos ingen effekt på farmakokinetiken för asenapin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Upprepad dosering i toxicitetsstudier på råttor och hund visade huvudsakligen dosbegränsade farmakologiska effekter, såsom sedation. Dessutom observerades prolaktinmedierade effekter på mammarkörtlar och störningar i brunstperioden. Hos hundar gav höga orala doser levertoxicitet vilket inte observerades efter kronisk intravenös administrering. Asenapin har viss affinitet till melanininnehållande vävnader. När det testades *in vitro* sågs emellertid ingen fototoxicitet. Dessutom visade histopatologisk undersökning av ögonen på hundar vid kronisk behandling med asenapin inga tecken på okulär toxicitet, vilket visar frånvaro av fototoxisk risk. Asenapin var inte gentoxiskt i ett testbatteri. I subkutana karcinogenicitetstudier på råttor och möss observerades inga tumörincidenser. I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponering avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Asenapin försämrade inte fertiliteten hos råttor och var inte teratogent hos råttor och kanin. Embryotoxicitet sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin. Asenapin orsakade mild maternell toxicitet och viss retardation av skelettutveckling hos foster. Efter oral administrering till dräktiga kaniner under perioden för organogenes påverkade asenapin kroppsvikten vid hög dos 15 mg/kg två gånger dagligen. Vid denna dos minskade fostrens kroppsvikt. När asenapin gavs intravenöst till dräktiga kaniner sågs inga tecken på embryotoxicitet. Hos råttor observerades embryofetal toxicitet (ökad *post-implantations loss*, minskad fostervikt och fördröjd benbildning) efter oral och intravenös administrering under organogenesen eller genom hela dräktigheten. Ökad neonatal mortalitet sågs hos avkomman från råttor som behandlades under dräktighet och laktation. Från en *cross-fostering*-studie drogs slutsatsen att peri- och postnatala förluster framkallade av asenapin snarare orsakades av försvagning hos ungarna än förändrad skötsel av modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Avdragbar aluminium/aluminium blister i förpackningar med 20, 60 eller 100 resoribletter, per kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 01 september 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 05 maj 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sycrest 10 mg resoribletter, sublingual

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje resoriblett, sublingual innehåller 10 mg asenapin (som maleat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Resoriblett, sublingual

Rund, vit till benvit, resoribletter, sublingual präglade med "10" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sycrest är avsett för behandling av måttliga till svåra maniska episoder i samband med bipolär I-sjukdom hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Sycrest vid monoterapi är 5 mg två gånger dagligen. En dos ska tas på morgonen och en dos ska tas på kvällen. Dosen kan ökas till 10 mg två gånger dagligen baserat på individuellt kliniskt svar och tolerans. Se avsnitt 5.1. Vid kombinationsbehandling rekommenderas en startdos på 5 mg två gånger dagligen. Beroende på det kliniska svaret och toleransen hos den individuella patienten kan dosen ökas till 10 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

Sycrest ska användas med försiktighet till äldre. Det finns begränsad information avseende effekt för patienter som är i åldern 65 år och äldre. Tillgängliga farmakokinetikdata finns i avsnitt 5.2.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion. Det saknas erfarenhet av asenapin hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som har ett kreatininclearance mindre än 15 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) kan förhöjda plasmanivåer av asenapin inte uteslutas och försiktighet rekommenderas. Hos personer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), observerades en 7-faldig ökning av exponeringen för asenapin. Därför rekommenderas inte Sycrest till patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

En farmakokinetisk studie och en korttids effekt- och säkerhetsstudie har genomförts på pediatrik population (ålder 10–17 år) med manisk eller blandade episoder associerade med bipolär I-sjukdom. Säkerheten vid långtidsbehandling i denna population undersöktes i en 50 veckor lång, uppföljande observationsstudie med öppen behandling. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Tabletten ska inte tas ur blistern förrän man är redo att ta den. Händerna ska vara torra när man tar i tabletten. Tabletten ska inte tryckas ut ur blistern. Blistern får inte klippas i eller vridas. Man drar tillbaka den färgade fliken och tar försiktigt ut tabletten. Tabletten får inte krossas.

För att säkerställa optimal absorption ska Sycrest resoriblett, placeras under tungan och tillåtas att fullständigt lösas upp. Tabletten kommer att lösas upp i saliven inom några sekunder. Sycrest resoriblett, ska inte tuggas eller sväljas. Intag av mat och dryck ska undvikas i 10 minuter efter administrering.

I kombination med andra läkemedel ska Sycrest tas sist.

Behandling med Sycrest rekommenderas inte till personer som är oförmögna att följa detta administreringssätt då biotillgängligheten av asenapin när det sväljs är låg (<2 % med oral tablettformulering).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Äldre patienter med demensrelaterad psykos som behandlas med antipsykotiska medel har en ökad risk att avlida.

Sycrest är inte godkänd för behandling av patienter med demensrelaterad psykos och rekommenderas inte till denna särskilda grupp av patienter.

Neuroleptiskt malignt syndrom

Neuroleptiskt malignt syndrom (NMS), kännetecknat av hypertermi, muskelrigiditet, autonom instabilitet, förändrad medvetandegrad och förhöjda kreatinfosfokinasnivåer i serum, har rapporterats inträffa med antipsykotiska medel, inklusive asenapin. Ytterligare kliniska tecken kan omfatta myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt.

Om en patient utvecklar tecken och symtom som tyder på NMS måste Sycrestbehandlingen avslutas.

Kramper

I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av kramper under behandling med asenapin. Därför ska Sycrest användas med försiktighet till patienter med krampstillstånd i anamnesen eller med tillstånd förknippade med kramper.

Själv mord

Risken för självmordsförsök tillhör psykotiska sjukdomar och bipolär sjukdom och noggrann övervakning av högriskpatienter ska åtfölja behandling.

Ortostatisk hypotension

Asenapin kan framkalla ortostatisk hypotension och synkope, speciellt tidigt i behandlingen, vilket troligen återspeglar dess α 1-adrenergantagonistiska egenskaper. I synnerhet äldre patienter löper risk att få ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.8). I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av synkope under behandling med Sycrest. Sycrest ska användas med försiktighet till äldre patienter och patienter med känd hjärtkärlsjukdom (t.ex. hjärtsvikt, hjärtinfarkt eller ischemi, överledningsrubbnings), cerebrovaskulär sjukdom, eller tillstånd som predisponerar patienten för hypotension (t.ex. dehydrering eller hypovolemi).

Tardiv dyskinesi

Läkemedel med dopaminreceptorantagonistiska egenskaper har förknippats med framkallande av tardiv dyskinesi kännetecknat av rytmiska, ofrivilliga rörelser, företrädesvis i tungan och/eller ansiktet. I kliniska prövningar rapporterades emellanåt fall av tardiv dyskinesi under behandling med asenapin. Uppkomst av extrapyramidala symtom är en riskfaktor för tardiv dyskinesi. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos patienter på Sycrest, ska man överväga att avsluta behandlingen.

Hyperprolaktinemi

Ökning av prolaktinnivåer har observerats hos några patienter med Sycrest. I kliniska prövningar rapporterades få biverkningar som var förknippade med onormala prolaktinnivåer.

QT-intervall

Kliniskt relevant QT-förlängning verkar inte vara förknippat med asenapin. Försiktighet ska iakttas när Sycrest förskrivs till patienter med känd hjärtkärlsjukdom eller förekomst av familjär QT-förlängning, och vid samtidig behandling med andra läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi eller försämring av tidigare diabetes har emellanåt rapporterats under behandling med asenapin. Utvärdering av förhållandet mellan användning av atypiska antipsykotika och glukosavvikelser försvåras av en bakomliggande ökad risk för diabetes mellitus hos patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom och den ökande incidensen av diabetes mellitus hos befolkningen i allmänhet. Lämplig klinisk övervakning är tillräddig för patienter som har diabetes och för patienter med riskfaktorer för utveckling av diabetes mellitus.

Dysfagi

Esofagusdysmotilitet och aspiration har förknippats med antipsykotisk behandling. Fall av dysfagi har emellanåt rapporterats hos patienter som behandlas med Sycrest.

Reglering av kroppstemperatur

Rubbning av kroppens förmåga att sänka den centrala kroppstemperaturen har förknippats med antipsykotiska läkemedel. Från kliniska prövningar dras slutsatsen att ingen kliniskt relevant störning i regleringen av kroppstemperaturen verkar vara förknippad med asenapin. Lämpligt omhändertagande rekommenderas vid förskrivning av Sycrest till patienter som kommer att utsättas för tillstånd som kan bidra till en förhöjning av kroppstemperaturen, t.ex. krävande fysisk träning, exponering för extrem hetta, samtidig behandling med läkemedel med antikolinerg effekt eller dehydrering.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

Exponeringen för asenapin ökar 7-faldigt hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C). Därför rekommenderas inte Sycrest till dessa patienter.

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

Förskrivare ska väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av Sycrest till patienter med Parkinsons sjukdom eller Lewykroppsdemens eftersom båda grupperna kan ha en ökad risk att drabbas av neuroleptiskt malignt syndrom såväl som en ökad känslighet för antipsykotiska läkemedel. Denna ökade känslighet kan, utöver extrapyramidala symtom, också omfatta förvirring, medvetandesänkning, postural instabilitet med frekvent falltendens.

Fallolyckor

Asenapin kan orsaka biverkningar såsom somnolens, ortostatisk hypotension, yrsel och extrapyramidala symptom, vilket kan leda till fallolyckor och därmed frakturer eller andra skador. Patienter med risk för fallolyckor bör utvärderas före ordination av asenapin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Mot bakgrund av de primära effekterna av asenapin på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8), ska försiktighet iakttas när det tas i kombination med andra centralt verkande läkemedel. Patienter ska avrådas från att använda alkohol när de tar Sycrest.

Potential hos andra läkemedel att påverka Sycrest

Asenapin elimineras primärt genom direkt glukoronidering av UGT1A4 och oxidativ metabolism av cytokrom P450-isoenzymer (huvudsakligen CYP1A2). De potentiella effekterna av inhibitorer och en inducerare på flera av dessa enzymanor på asenapins farmakokinetik studerades, speciellt fluvoxamin (CYP1A2 hämmare), paroxetin (CYP2D6 hämmare), imipramin (CYP1A2/2C19/3A4 hämmare), cimetidin (CYP3A4/2D6/1A2) hämmare, karbamazepin (CYP3A4/1A2 inducerare) och valproat (UGT hämmare). Förutom fluvoxamin uppvisade inget av de interagerande läkemedlen någon kliniskt relevant förändring av asenapins farmakokinetik.

Kombinerad administrering av en engångsdos av asenapin 5 mg, fluvoxamin 25 mg två gånger dagligen gav en 29 % ökning av AUC för asenapin. Den totala terapeutiska dosen fluvoxamin förväntas ge en större ökning av plamakoncentrationen av asenapin. Därför ska samtidig administrering av asenapin och fluvoxamin ske med försiktighet.

Potential hos Sycrest att påverka andra läkemedel

På grund av dess α 1-adrenergantagonism med potential att inducera ortostatisk hypotension (se avsnitt 4.4), kan Sycrest förstärka effekten av vissa antihypertensiva läkemedel.

Asenapin kan motverka effekten av levodopa och dopaminagonister. Om denna kombination anses nödvändig, ska den lägsta effektiva dosen för varje behandling förskrivas.

In vitro-studier tyder på att asenapin svagt hämmar CYP2D6. Kliniska läkemedelsinteraktionsstudier där man undersökte effekterna på CYP2D6-hämning av asenapin gav följande resultat:

- Efter samtidig administrering av dextrometorfan och asenapin till friska personer, mättes kvoten av dextrorfan/dextrometorfan (DX/DM) som en markör av CYP2D6-aktivitet. Behandling med asenapin 5 mg två gånger dagligen resulterade i en fraktionell minskning av DX/DM-kvoten till 0,43, vilket tyder på CYP2D6-hämning. I samma studie minskade behandling med paroxetin 20 mg dagligen DX/DM-kvoten till 0,032.
- I en separat studie, påverkade inte samtidig administrering av en engångsdos 75 mg imipramin med en engångsdos 5 mg asenapin plasmakoncentrationerna av metaboliten desipramin (ett CYP2D6-substrat).
- Samtidig administrering av en engångsdos 20 mg paroxetin (CYP2D6-substrat och CYP2D6-hämmare) under behandling med 5 mg asenapin två gånger dagligen hos 15 friska män gav en nästan 2-faldig ökning av exponeringen för paroxetin.

In vivo verkar asenapin på sin höjd vara en svag CYP2D6-hämmare. Asenapin kan emellertid förstärka den hämmande effekten av paroxetin på dess egen metabolism.

Därför ska man iaktta försiktighet vid samtidig administrering av Sycrest med läkemedel som både är substrat för och hämmare av CYP2D6.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Sycrest hos gravida kvinnor. Asenapin var inte teratogent i djurstudier. Djurstudier har visat maternella och embryonala toxiska effekter (se avsnitt 5.3).

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive Sycrest) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter om agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem hos nyfödda. Därför ska nyfödda följas noggrant.

Sycrest ska inte användas under graviditet såvida inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med asenapin men då endast om potentiella fördelar överväger potentiella risker för fostret.

Amning

Asenapin utsöndrades i mjölk vid laktation hos råttor. Det är okänt om asenapin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjölks. Amning ska avbrytas under behandling med Sycrest.

Fertilitet

Ingen försämring av fertiliteten har observerats i pre-kliniska studier (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Asenapin kan orsaka somnolens och sedation. Därför ska patienter iaktta försiktighet med att framföra fordon och använda maskiner tills de är tillräckligt säkra på att Sycrest inte påverkar dem negativt.

4.8 Biverkningar

Översikt av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i samband med användning av asenapin i kliniska studier var somnolens och ångest. Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats. Andra allvarliga biverkningar diskuteras mer i detalj i avsnitt 4.4.

Biverkningar i tabellform

Incidensen biverkningar vid asenapinbehandling är listade nedan. Tabellen är baserad på biverkningar rapporterade i kliniska prövningar och/eller vid användning efter godkännandet.

Alla biverkningar är listade efter organsystemklass och frekvens; mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Neutropeni	
Immunsystemet			Allergiska reaktioner		
Metabolism och nutrition		Viktökning Ökad aptit	Hyperglykemi		
Psykiska stör- ningar	Ångest				
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonism Sedation Yrsel Dysgeusi	Synkope Kramper Extrapyrami- dala störningar Dysartri "Restless legs syndrome"	Neuroleptiskt malignt syn- drom	
Ögon				Ackommoda- tionsstörning	

System- organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Hjärtat			Sinusbrady- kardi Grenblock Elektrokardio- gram QT-för- längning Sinustakykardi		
Blodkärl			Ortostatisk hypotension Hypotension		
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				Lungembolism	
Magtarm- kanalen		Oral hypestesi Illamående Hypersalivation	Svullen tunga Dysfagi Glossodyni Oral parestesi Skador i munhålans slemhinna (sår, blåsor och inflammation)		
Lever och gallvägar		Alanin- aminotrans- ferasökning			
Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer					Fallolyckor*
Muskuloskele- tala systemet och bindväv		Muskelrigiditet		Rabdomyolys	
Graviditet, pu- erperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättnings- syndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktions- organ och bröst- körtel			Sexuell dys- funktion Amenorré	Gynekomasti Galaktorré	
Allmänna symptom och/eller symp- tom vid admi- nistreringsstället		Trötthet			

* Se underavsnitt ”Fallolyckor” nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (EPS)

I kliniska prövningar var incidensen av extrapyramidala symtom högre hos asenapinbehandlade patienter än placebo (15,4 % respektive 11,0 %).

Enligt korttidsstudier (6 veckor) på schizofreni verkar det vara ett dosresponsförhållande för akatysi hos patienter som behandlas med asenapin, och det var en ökande trend för parkinsonism vid högre doser.

Baserat på en liten farmakokinetisk studie, föreföll pediatrika patienter vara mer känsliga för dystoni vid en initial dosering med asenapin när ett schema för gradvis upptitrering inte följdes (se avsnitt 5.2). Incidensen av dystoni i pediatrika kliniska studier där gradvis upptitrering användes var liknade den som ses i studier hos vuxna.

Viktökning

I de kombinerade korttids- och långtidsstudierna av schizofreni och bipolär mani hos vuxna var den genomsnittliga förändringen av kroppsvikten för asenapin 0,8 kg. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid endpoint) i korttidsstudier med schizofreni var 5,3 % för asenapin jämfört med 2,3 % för placebo. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid endpoint) i korttidsstudier med flexibel dos vid bipolär mani var 6,5 % för asenapin jämfört med 0,6 % för placebo.

I en tre-veckors, placebokontrollerad, randomiserad effekt- och säkerhetsstudie med fasta doser hos pediatrika patienter 10 till 17 år med bipolär I-sjukdom, var den genomsnittliga förändringen av vikten från baseline vid endpoint för placebo och asenapin 2,5 mg, 5 mg och 10 mg två gånger om dagen 0,48, respektive 1,72, 1,62 och 1,44 kg. Fördelningen av försökspersoner med klinisk signifikant viktökning ($\geq 7\%$ viktökning från baseline vid dag 21) var 14,1 % för asenapin 2,5 mg två gånger om dagen, 8,9 % för asenapin 5 mg två gånger om dagen och 9,2 % för asenapin 10 mg två gånger om dagen, jämfört med 1,1 % för placebo. I uppföljningsstudien med långtidsbehandling (50 veckor) upplevde totalt 34,8% av försökspersonerna kliniskt signifikant viktökning (dvs $\geq 7\%$ ökning i kroppsvikt vid endpoint). Totalt medelvärde (SD) för viktökning vid studiens endpoint var 3,5 (5,76) kg.

Ortostatisk hypotension

Incidensen av ortostatisk hypotension hos äldre personer var 4,1 % jämfört med 0,3 % i den kombinerade fas 2/3 studiepopulationen.

Fallolyckor

Fallolyckor kan inträffa som en följd av en eller flera följande biverkningar: somnolens, ortostatisk hypotension, yrsel, extrapyramidala symptom.

Leverenzym

Övergående, asymtomatiska förhöjningar av levertransaminaser, alanintransferas (ALAT), aspartattransferas (ASAT) är vanligt, speciellt i tidig behandling.

Övrigt

Cerebrovaskulära biverkningar har rapporterats hos patienter behandlade med asenapin men någon överincidens utöver vad som är förväntat hos vuxna mellan 18 och 65 år har inte påvisats.

Asenapin har anestetiska egenskaper. Oral hypoestesi och oral parestesi kan inträffa direkt efter intag och försvinner vanligtvis inom 1 timme.

Efter marknadsintroduktionen har fall av allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, Quinckeödem, svullnad i tunga och svalg (farynxödem), rapporterats hos patienter som behandlats med asenapin.

Pediatrik population

Asenapin är inte avsett för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

De kliniskt relevanta biverkningar som identifierats i de bipolära- och schizofrenistudierna på barn liknade de som observerats i bipolära- och schizofrenistudier på vuxna.

De vanligaste rapporterade biverkningarna (≥ 5 % och minst dubbelt så ofta som placebo) hos pediatrika patienter med bipolär I-sjukdom var somnolens, sedation, yrsel, dysgeusi, oral hypestesi, oral parestesi, illamående, ökad aptit, trötthet och viktökning (se *Viktökning* ovan).

De vanligaste rapporterade biverkningarna (andelen patienter ≥ 5 % och minst dubbelt så ofta som placebo) hos pediatrika patienter med schizofreni var somnolens, sedation, akatysi, yrsel och oral hypestesi. Det var statistiskt signifikant högre incidens av patienter med ≥ 7 % viktökning (från baseline till endpoint) jämfört med placebo (3,1 %) för Sycrest 2,5 mg två gånger om dagen (9,5 %) och Sycrest 5 mg två gånger om dagen (13,1 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Få fall av överdosering rapporterades under asenapinprogrammet. Ungefärliga doser som rapporterades låg mellan 15 och 400 mg. I de flesta fall var det oklart om asenapin hade tagits sublinguellt. Behandlingsrelaterade biverkningar omfattade agitation och förvirring, akatysi, orofacial dystoni, sedation och asymtomatiska EKG-fynd (bradykardi, supraventrikulära komplex, intraventrikulärt ledningshinder).

Det finns ingen särskild information tillgänglig om behandling vid överdosering av Sycrest. Det finns ingen specifik antidot mot Sycrest. Man ska beakta att flera läkemedel kan vara inblandade. Kardiovaskulär övervakning är nödvändig för att man ska upptäcka eventuella arytmier och behandling av överdosering ska koncentreras på understödjande behandling, upprätthålla adekvat syresättning och ventilation och behandling av symtom. Hypotension och cirkulatorisk kollaps ska behandlas med lämpliga åtgärder, såsom intravenös tillförsel av vätskor och/eller sympatomimetiska medel (adrenalin och dopamin ska inte användas eftersom betastimulering kan förvärra hypotension i samband med Sycrest-inducerad alfa-blockad). Om svåra extrapyramidala symtom uppstår ska man ge antikolinerga läkemedel. Noggrann medicinsk övervakning och kontroll ska fortsätta tills patienten har återhämtat sig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel, ATC-kod: N05AH05

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för asenapin är inte helt klarlagd. Baserat på dess receptorfarmakologi, antas det emellertid att effekten av asenapin medieras genom en kombination av antagonistaktivitet vid D2- och 5-HT_{2A}-receptorer. Verkan via andra receptorer t.ex. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ och α ₂-adrenerga receptorer, kan också bidra till de kliniska effekterna av asenapin.

Farmakodynamisk effekt

Asenapin uppvisar hög affinitet till serotonin 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ och 5-HT₇-receptorer, dopamin D₂, D₃, D₄ och D₁-receptorer, α ₁ och α ₂-adrenerga receptorer och histamin H₁-receptorer samt måttlig affinitet till H₂-receptorer. I *in vitro*-analyser verkar asenapin som en antagonist på dessa receptorer. Asenapin har inte någon väsentlig affinitet till kolinerga muskarinreceptorer.

Klinisk effekt

Klinisk effekt vid bipolär I-sjukdom

Effekten av asenapin vid behandling av DSM-IV manisk eller kombinerad episod av bipolär I-sjukdom, med eller utan psykotiska inslag, utvärderades i två 3-veckorsstudier med liknande design, randomiserade, dubbel-blinda, flexibel dos, med placebo och aktiv kontroll (olanzapin) monoterapi, omfattande 488 respektive 489 patienter. Alla patienter uppfyllde det diagnostiska kriteriet för bipolär I-sjukdom, pågående manisk episod (DSM-IV 296.4x) eller kombinerad (DSM-IV 296.6x) enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV) och med en Young Mania Rating Scale (Y-MRS) poäng på ≥ 20 vid screening och baseline. Patienter med "rapid cycling" exkluderades från dessa studier. Asenapin visade bättre effekt än placebo i minskningen av maniska symtom under 3 veckor. Vid LOCF-analys är poängskattning [95 % KI] i förändringen från baseline till endpoint avseende YMRS i de två studierna enligt följande:

-11,5 [-13,0, -10,0] för asenapin respektive -7,8 [-10,0, -5,6] för placebo och

-10,8 [-12,3, -9,3] för asenapin respektive -5,5 [-7,5, -3,5] för placebo.

En statistisk signifikant skillnad mellan asenapin och placebo sågs redan vid dag 2.

Patienter från de två pivotala 3-veckors studierna studerades ytterligare under en 9-veckors uppföljningsstudie. Denna studie visade bibehållen effekt under episoden efter 12 veckors randomiserad behandling.

I en 3 veckor lång dubbel-blind placebokontrollerad studie med fasta doser och parallella grupper med personer med bipolär I-sjukdom som upplevde en akut manisk eller blandad episod med 367 patienter varav 126 fick placebo, 122 fick 5 mg asenapin två gånger om dagen (b.i.d.) och 119 fick 10 mg asenapin b.i.d., uppnåddes den primära effekthypotesen. Båda asenapindoserna (5 mg b.i.d. och 10 mg b.i.d.) var överlägsna placebo och visade statistiskt signifikanta förbättringar i förändring från baseline i totala Y-MRS-poäng vid dag 21 jämfört med placebo. Baserat på en LOCF-analys som inkluderade alla behandlade patienter var skillnaden i förändring av minsta kvadratmedelvärde (LS mean) i totala Y-MRS-poäng från baseline till dag 21, mellan asenapin 5 mg b.i.d. och placebo, -3,1 poäng (95 % KI [-5,7; -0,5]; p-värde = 0,0183). Skillnaden i förändring av LS mean i totala Y-MRS-poäng från baseline till dag 21 mellan asenapin 10 mg b.i.d. och placebo var -3,0 poäng (95 % KI [-5,6; -0,4]; p-värde = 0,0244). En statistiskt signifikant skillnad mellan asenapin och placebo sågs redan dag 2. I denna kontrollerade korttidsstudie med fasta doser fanns inga belägg för ytterligare fördel med dosen 10 mg två gånger dagligen jämfört med 5 mg två gånger dagligen.

I en 12 veckors, placebokontrollerad studie som omfattade 326 patienter med en manisk eller blandad episod av bipolär I-sjukdom, med eller utan psykotiska kännetecken, som endast delvis svarat på monoterapi med litium eller valproat under 2 veckor vid terapeutiska serumnivåer, medförde tillägg av asenapin som adjunktiv behandling bättre effekt än monoterapi med litium eller valproat vid vecka 3 (vid LOCF-analys var poängskattning [95 % KI] i förändringen från baseline till endpoint avseende YMRS -10,3 [-11,9, -8,8] för asenapin och -7,9 [-9,4, -6,4] för placebo) och vid vecka 12 (-12,7 [-14,5, -10,9] för asenapin och -9,3 [-11,8, -7,6] för placebo) avseende minskning av maniska symtom.

Pediatrik population

Asenapin är inte avsett för behandling av barn och ungdomar under 18 år (se avsnitt 4.2).

Säkerheten och effekten för Sycrest utvärderades hos 403 pediatrika patienter med bipolär I-sjukdom som deltog i en singel, 3-veckors, placebokontrollerad, dubbel-blind studie, av vilka 302 patienter erhöll Sycrest med fasta doser varierande från 2,5 mg till 10 mg två gånger dagligen. Studieresultaten visade statistiskt signifikant fördel för alla tre doserna Sycrest med förbättring av Young Mania Rating Scale (Y-MRS) total poäng, mätt som förändring från baseline till dag 21, jämfört med placebo. Effekt vid långtidsbehandling kunde inte fastställas i en 50 veckor lång uppföljande observationsstudie med öppen behandling. De kliniskt relevanta biverkningar som identifierades i de pediatrika studierna var i allmänhet desamma som de som observerats i studier på vuxna. Negativa effekter av behandlingen på viktökning och på plasmalipidprofil föreföll dock vara större än observerade effekter i studier på vuxna.

Effekten för Sycrest visades inte i en 8-veckors, placebokontrollerad, dubbel-blind, randomiserad studie med fasta doser hos 306 ungdomar 12-17 år med schizofreni vid doseringen 2,5 mg och 5 mg två gånger dagligen.

Pediatrika studier med Sycrest utfördes med smaksatta sublinguala tabletter. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sycrest för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid bipolär I-sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter sublingual administrering absorberas asenapin snabbt med maximala plasmakoncentrationer inom 0,5 till 1,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för sublingualt asenapin 5 mg är 35 %. Den absoluta biotillgängligheten av asenapin när det sväljs är låg (<2 % med en oral tablettformulering). Intag av vatten flera (2 eller 5) minuter efter administrering av asenapin medförde minskad (19 % respektive 10 %) exponering för asenapin. Därför ska intag av föda och dryck undvikas i 10 minuter efter administrering (se avsnitt 4.2).

Distribution

Asenapin distribueras snabbt och har en stor distributionsvolym (ungefär 20-25 l/kg), vilket tyder på en omfattande extravaskulär distribution. Asenapin har en hög bindning (95 %) till plasmaproteiner, inklusive albumin och surt α 1-glykoprotein.

Metabolism

Asenapin genomgår en omfattande metabolisering. Direkt glukuronidering (medierat av UGT1A4) och cytokrom P450 (primärt CYP1A2, med bidrag av 2D6 och 3A4) medierad oxidation och demetylering är de primära metaboliseringsvägarna för asenapin. I en human *in vivo*-studie med radioaktivt märkt asenapin var asenapin N⁺-glukuronid den mest framträdande läkemedelsrelaterade komponenten i plasma; andra omfattade N-desmetylasenapin, N-karbamoyl glukuronid och oförändrat asenapin i mindre mängd. Sycrestaktiviteten är främst beroende på modersubstansen.

Asenapin är en svag CYP2D6-hämmare. Asenapin orsakar inte induktion av CYP1A2 eller CYP3A4 aktiviteter i human hepatocytodling. Samtidig administrering av asenapin med kända inhibitorer, inducerare eller substrat av dessa metaboliseringsvägar har undersökts i ett antal läkemedelsinteraktionsstudier (se avsnitt 4.5).

Eliminering

Asenapin är en förening med hög eliminering, med en eliminering på 52 l/tim efter intravenös administrering. I en massbalansstudie återfanns den största delen av den radioaktiva dosen i urin (omkring 50 %) och faeces (omkring 40 %), med endast en liten utsöndring i faeces (5-16 %) i oförändrad form. Efter en initial snabbare distributionsfas, är den terminala halveringstiden för asenapin ungefär 24 timmar.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ökad dos från 5 till 10 mg två gånger dagligen (en tvåfaldig ökning) ger mindre än linjär (1,7 gånger) ökning både av graden av exponering och av maximal koncentration. Den mindre än proportionella ökningen av C_{max} och AUC med dos kan hänföras till begränsningarna i absorptionsförmåga från munslemhinna efter sublingual administrering.

Vid dosering två gånger dagligen uppnåddes steady-state inom 3 dagar. Generellt liknar steady-state farmakokinetik för asenapin farmakokinetiken vid engångdos.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för asenapin var liknande hos personer med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion och hos personer med normal leverfunktion. Hos individer med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C), observerades en 7-faldig ökning av exponeringen för asenapin (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för asenapin efter en engångsdos på 5 mg asenapin var liknande hos individer med varierande grader av nedsatt njurfunktion och hos individer med normal njurfunktion. Det saknas erfarenhet av asenapin hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion med ett kreatininclearance mindre än 15 ml/min.

Äldre

Hos äldre patienter (mellan 65 och 85 års ålder) är exponering för asenapin ungefär 30 % högre än hos vuxna.

Pediatrik population (barn och ungdomar)

I en PK studie med icke-smaksatta sublinguala tabletter vid dosnivån 5 mg två gånger dagligen var farmakokinetiken för asenapin hos ungdomar (12 till och med 17 års ålder) liknande det som observerats hos vuxna. Hos ungdomar gav dosen på 10 mg två gånger dagligen inte högre exponering jämfört med 5 mg två gånger dagligen.

I en andra PK studie med smaksatta sublinguala tabletter resulterade dosen 10 mg asenapin två gånger om dagen hos en pediatrik population (i åldern 10 till och med 17 år) i en approximativ dosproportionell ökning av exponeringen för asenapin jämfört med 5 mg två gånger om dagen.

Kön

En farmakokinetisk populationsanalys visade inte något belegg för könsrelaterad skillnad i farmakokinetiken för asenapin.

Ras

I en farmakokinetisk populationsanalys påvisades inga kliniskt relevanta effekter av ras på farmakokinetiken för asenapin.

Rökning

En farmakokinetisk populationsanalys visade att rökning, som inducerar CYP1A2, inte har någon effekt på elimineringen av asenapin. I en dedicerad studie hade rökning samtidigt med administrering av en 5 mg sublingual engångsdos ingen effekt på farmakokinetiken för asenapin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Upprepad dosering i toxicitetsstudier på råttor och hund visade huvudsakligen dosbegränsade farmakologiska effekter, såsom sedation. Dessutom observerades prolaktinmedierade effekter på mammarkörtlar och störningar i brunstperioden. Hos hundar gav höga orala doser levertoxicitet vilket inte observerades efter kronisk intravenös administrering. Asenapin har viss affinitet till melaninnehållande vävnader. När det testades *in vitro* sågs emellertid ingen fototoxicitet. Dessutom visade histopatologisk undersökning av ögonen på hundar vid kronisk behandling med asenapin inga tecken på okulär toxicitet, vilket visar frånvaro av fototoxisk risk. Asenapin var inte genotoxiskt i ett testbatteri. I subkutana carcinogenicitetsstudier på råttor och möss observerades inga tumörincidenser. I toxikologiska studier sågs effekter endast vid exponering avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Asenapin försämrade inte fertiliteten hos råttor och var inte teratogent hos råttor och kanin. Embryotoxicitet sågs i reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin. Asenapin orsakade mild

maternell toxicitet och viss retardation av skelettutveckling hos foster. Efter oral administrering till dräktiga kaniner under perioden för organogenes påverkade asenapin kroppsvikten vid hög dos 15 mg/kg två gånger dagligen. Vid denna dos minskade fostrens kroppsvikt. När asenapin gavs intravenöst till dräktiga kaniner sågs inga tecken på embryotoxicitet. Hos råttor observerades embryofetal toxicitet (ökad *post-implantations loss*, minskad fostervikt och fördröjd benbildning) efter oral och intravenös administrering under organogenesen eller genom hela dräktigheten. Ökad neonatal mortalitet sågs hos avkomman från råttor som behandlades under dräktighet och laktation. Från en *cross-fostering*-studie drogs slutsatsen att peri- och postnatala förluster framkallade av asenapin snarare orsakades av försvagning hos ungarna än förändrad skötsel av modern.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol (E421)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Avdragbar aluminium/aluminium blister i förpackningar med 20, 60 eller 100 resoribletter, per kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 01 september 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 05 maj 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TLLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och – åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (5 mg)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sycrest 5 mg resoribletter, sublingual
asenapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje resoriblett, sublingual innehåller 5 mg asenapin (som maleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 resoribletter, sublingual
60 resoribletter, sublingual
100 resoribletter, sublingual

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Avdragbar blister. Får inte krossas, tuggas eller sväljas.
Behåll tablett under tungan tills den har lösts upp.
Drick och ät inte inom 10 minuter efter intag av tablett.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/640/001 20 resoribletter, sublingual
EU/1/10/640/002 60 resoribletter, sublingual
EU/1/10/640/003 100 resoribletter, sublingual

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sycrest 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (5 mg)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sycrest 5 mg resoribletter, sublingual
asenapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (10 mg)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sycrest 10 mg resoribletter, sublingual
asenapin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje resoriblett, sublingual innehåller 10 mg asenapin (som maleat)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

20 resoribletter, sublingual
60 resoribletter, sublingual
100 resoribletter, sublingual

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Sublingual användning.
Avdragbar blister. Får inte krossas, tuggas eller sväljas.
Behåll tablett under tungan tills den har lösts upp.
Drick och ät inte i 10 minuter efter intag av tablett.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/640/004 20 resoribletter, sublingual
EU/1/10/640/005 60 resoribletter, sublingual
EU/1/10/640/006 100 resoribletter, sublingual

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Sycrest 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (10 mg)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sycrest 10 mg resoribletter, sublingual
asenapin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Sycrest 5 mg resoribletter, sublingual Sycrest 10 mg resoribletter, sublingual asenapin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sycrest är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sycrest
3. Hur du tar Sycrest
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sycrest ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sycrest är och vad det används för

Sycrest innehåller den aktiva substansen asenapin. Det här läkemedlet tillhör en grupp läkemedel som kallas för antipsykotika. Sycrest används för att behandla måttliga till allvarliga maniska episoder vid bipolär I-sjukdom hos vuxna. Antipsykotiska läkemedel påverkar kemiska signalsubstanser som möjliggör kontakt mellan nervceller (neurotransmittorer). Sjukdomar som påverkar hjärnan, såsom bipolär I-sjukdom, kan bero på att kemiska signalsubstanser i hjärnan, såsom dopamin och serotonin, är i obalans och denna obalans kan orsaka några av de symtom som du kan uppleva. Det är inte exakt känt hur det här läkemedlet verkar men det antas att det reglerar jämvikten mellan dessa kemiska signalsubstanser.

Maniska episoder förknippade med bipolär I-sjukdom är ett tillstånd med symtom såsom att man känner sig ”hög”, har ett överskott av energi, ett mycket mindre sömnbehov än vanligt, talar mycket snabbt med tankeflykt och ibland är mycket lättirriterad.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sycrest

Ta inte Sycrest

Om du är allergisk mot asenapin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Sycrest.

Sycrest har inte undersökts hos äldre patienter som har demens. Äldre patienter som har demens, som behandlas med andra liknande typer av läkemedel, kan emellertid ha en ökad risk för slaganfall eller att dö. Sycrest är inte godkänt för behandling av äldre patienter med demens och rekommenderas inte för denna grupp av patienter.

Sycrest kan orsaka lågt blodtryck. Under den inledande delen av behandlingen kan vissa personer svimma, speciellt när de reser sig från liggande till sittande ställning. Detta går vanligen över av sig själv men om det inte gör det ska du tala med din läkare. Dosen kan behöva justeras.

Asenapin kan orsaka sömnhet, plötsligt blodtrycksfall när du reser dig upp, yrsel och förändrad rörelse- och balansförmåga. Detta kan leda till fallolyckor och därmed frakturer eller andra skador. Patienter med risk för fallolyckor ska utvärderas före ordination av asenapin.

Tala genast om för din läkare om du får

- ofrivilliga rytmiska rörelser i tungan, munnen och ansiktet. Det kan bli nödvändigt att avsluta behandling med Sycrest.
- feber, allvarlig muskelstelhet, svettningar eller nedsatt medvetandegrad (ett tillstånd som kallas "neuroleptiskt maligt syndrom"). Omedelbar medicinsk behandling kan behövas.

Kontrollera med din läkare eller apotekspersonal innan du tar Sycrest:

- om du någonsin har fått diagnos på ett tillstånd vars symtom omfattar hög kroppstemperatur och muskelstelhet (också känt som neuroleptiskt maligt syndrom).
- om du någonsin har upplevt onormala rörelser i tungan eller i ansiktet (tardiv dyskinesi). Du ska känna till att man kan få båda dessa tillstånd av denna typ av läkemedel.
- om du har en hjärtsjukdom eller får behandling för en hjärtsjukdom som gör att du kan få lågt blodtryck.
- om du har diabetes eller har anlag för att få diabetes
- om du har Parkinsons sjukdom eller demens
- om du har epilepsi (kramper)
- om du har svårt att svälja (dysfagi)
- om du har allvarliga leverproblem. Om du har det ska du inte använda Sycrest
- om du har svårt att reglera kroppstemperaturen
- om du har självmordstankar
- om du har onormalt höga prolaktinhalter i blodet (hyperprolaktinemi)

Var noga med att tala om för din läkare om något av dessa tillstånd gäller dig eftersom han/hon kan behöva ändra dosen eller övervaka dig under en period. Kontakta också genast din läkare om något av dessa tillstånd uppträder eller förvärras när du tar Sycrest.

Barn och ungdomar

Sycrest rekommenderas inte för användning hos patienter under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Sycrest

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan minska eller öka effekten av Sycrest.

Om du tar andra läkemedel ska Sycrest tas sist.

Du ska tala om för din läkare om du tar antidepressiva läkemedel (speciellt fluvoxamin, paroxetin eller fluoxetin) eftersom det kan vara nödvändigt att ändra Sycrestdosen eller dosen för det antidepressiva läkemedlet.

Du ska tala om för din läkare om du tar läkemedel mot Parkinsons sjukdom (såsom levodopa) eftersom det här läkemedlet kan försämra deras effekt.

Eftersom Sycrest i huvudsak påverkar hjärnan, kan det uppstå störningar från andra läkemedel (eller alkohol) som påverkar hjärnan vilket beror på en additiv effekt på hjärnans funktion.

Eftersom Sycrest kan sänka blodtrycket ska man vara försiktig med att ta Sycrest tillsammans med andra läkemedel som sänker blodtrycket.

Sycrest med mat, dryck och alkohol

Ät och drick inte under 10 minuter efter intag av detta läkemedel.
Du ska undvika att dricka alkohol när du använder detta läkemedel

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Ta inte Sycrest när du är gravid, om inte din läkare har sagt till dig att göra det. Om du tar detta läkemedel och blir gravid eller försöker att bli gravid, fråga din läkare så snart som möjligt om du kan fortsätta att ta Sycrest.

Hos nyfödda barn vars mammor har tagit Sycrest under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten) kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

Du ska inte amma när du tar Sycrest.

Körförmåga och användning av maskiner

Sycrest kan orsaka sömnhet eller nedsatt vakenhet. Försäkra dig därför om att din koncentration och vakenhet inte är påverkade innan du framför fordon eller använder verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Sycrest

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

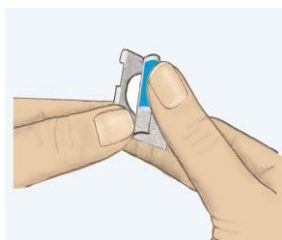
Rekommenderad dos är en sublingual resoriblett, 5 mg eller 10 mg, två gånger dagligen. En dos tas på morgonen och en på kvällen.

Användarinstruktion

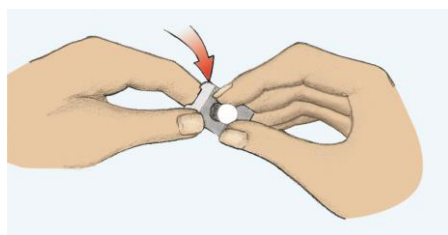
Sycrest ska läggas under tungan.

Sycrest rekommenderas inte om du inte kan ta tablett på det sätt som beskrivs nedan. Om du inte kan ta detta läkemedel på det sätt som beskrivs nedan, kan det hända att effekten av behandlingen uteblir.

- Ta inte ut en sublingual resoriblett från blistern förrän du är redo att ta den.
- Händerna ska vara torra när du tar i tablett.
- Tryck inte ut tablett från blistern. Klipp eller riv inte blistern.
- Drag tillbaka den färgade fliken (Figur 1).
- Tag försiktigt ur tablett (Figur 2). Krossa inte tablett.
- För att säkerställa optimal absorption, ska du placera tablett under tungan och vänta tills den helt lösts upp (Figur 3). Tablett löses upp i saliven inom några sekunder.
- Svälj eller tugga inte tablett.
- Ät och drick inte under 10 minuter efter intag av tablett.



Figur 1



Figur 2



Figur 3

Om du har tagit för stor mängd av Sycrest

Om du har tagit för mycket Sycrest kontakta genast läkare. Tag med dig läkemedelsförpackningen. I händelse av överdosering kan du känna dig sömning eller trött, eller ha onormala kroppsrörelser, problem med att stå eller gå, känna dig yr på grund av lågt blodtryck och känna dig upprörd och förvirrad.

Om du har glömt att ta Sycrest

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har glömt en dos, ta nästa dos som vanligt. Om du har glömt två doser eller fler kontakta din läkare eller apotekspersonal.

Om du slutar att ta Sycrest

Om du slutar att ta Sycrest uteblir effekten av detta läkemedel. Du ska inte sluta att ta läkemedlet om inte din läkare sagt det eftersom dina symtom kan återkomma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar har rapporterats med detta läkemedel. Uppsök sjukvård omedelbart om du har något av följande symtom:

- allergiska reaktioner (Ofta förekommer en kombination av olika symtom som andningssvårigheter eller svårigheter att svälja, svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg, hudutslag, klåda och snabbare hjärtslag.)
- plötslig ökning av kroppstemperaturen med svettningar, snabba hjärtslag, svår muskelstelhet, förvirring och varierande blodtryck vilket kan leda till koma
- krampanfall
- svimning
- fallolyckor, vilka kan inträffa som en följd av en eller flera följande biverkningar: sömnhet, plötsligt blodtrycksfall när du ställer dig upp, yrsel och förändrad rörelse- och balansförmåga.

Tala omedelbart om för din läkare om du har:

- tecken på förhöjda blodsockernivåer så som överdriven törst, hunger eller urinering, svaghet eller försämrad diabetes
- ofrivilliga rörelser av tungan eller andra okontrollerade rörelser i tunga, mun, kinder eller käke, som även kan kännas i armar och ben

Andra biverkningar som rapporterats med detta läkemedel inkluderar:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- ångest
- sömnhet

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 10 användare)

- viktökning
- ökad aptit
- långsamma eller bestående muskelkontraktioner
- rastlöshet
- ofrivilliga muskelkontraktioner
- långsamma rörelser, skakningar
- dåsighet
- yrsel
- illamående
- förändrad smak

- domningskänsla i tungan eller i munnen
- ökad saliv (dregling)
- muskelspändhet
- trötthet
- ökning av leverproteinnivåer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 100 användare)

- onormala kroppsrörelser: en samling av symtom som kallas extrapyramidala symtom (EPS) som kan omfatta en eller flera av följande: onormala rörelser av muskler, tunga eller käke, långsamma eller bestående muskelkontraktioner, muskelspasm, tremor (skakningar), onormala ögonrörelser, ofrivilliga muskelkontraktioner, långsamma rörelser eller rastlöshet.
- obehaglig känsla i benen, också kallad "restless legs syndrome" (engelska för rastlösa ben)
- talsvårigheter
- onormalt långsamma eller snabba hjärtslag
- hjärtblock (störningar i hjärtats retledningssystem)
- onormalt elektrokardiogram (EKG), (förlängning av QT-intervallet)
- lågt blodtryck vid stående
- lågt blodtryck
- stickningar i tungan eller i munnen
- svullnad eller smärta i tungan
- sväljningssvårigheter
- sår, ömhet, rodnad, svullnad och blåsor i munnen
- sexuell dysfunktion
- oregelbundna menstruationsperioder

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 användare)

- förändringar i värden av vita blodkroppar
- svårighet att fokusera med ögonen
- blodproppar i blodkärlen till lungorna som medför bröstsmärtor och andningssvårigheter
- muskelsjukdom som yttrar sig som oförklarlig värk och smärta
- bröstförstoring hos män
- läckage av mjölk eller vätska från bröstet

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Sycrest ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistern och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturangivelser.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är asenapin.
- Varje Sycrest 5 mg sublingual resoriblett innehåller 5 mg asenapin.
- Varje Sycrest 10 mg sublingual resoriblett innehåller 10 mg asenapin.
- Den exakta mängden anges på din Sycrestförpackning.
- Övriga innehållsämnen är gelatin och mannitol (E421).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

5 mg resoribletter, sublingual, är runda vita till benvita präglade med ”5” på ena sidan.
10 mg resoribletter, sublingual, är runda vita till benvita präglade med ”10” på ena sidan.

Resoribletterna finns i avdragbara blister som innehåller 10 tabletter vardera. Förpackningar kan innehålla 20, 60 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Visitor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.