

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka podjęzykowa.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizod maniakalny

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Sycrest u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Sycrest u młodzieży są ograniczone. Badania farmakokinetyki przeprowadzono z udziałem młodzieży. W punkcie 5.2 opisano dostępne dane, jednak podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosił poniżej 15 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

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

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

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

Napady drgawek

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

Samobójstwa

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

Niedociśnienie ortostatyczne

Asenapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, zwłaszcza we wczesnym etapie leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z jej właściwościami antagonisty receptora α_1 -adrenergicznego. Szczególnie pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdleń podczas leczenia produktem Sycrest. Należy ostrożnie stosować Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca, zaburzenia przewodzenia, choroba naczyń mózgowych lub schorzenia, w przebiegu których występuje niedociśnienie, np. odwodnienie i hipowolemia).

Dyskineza późna

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

Hiperprolaktynemia

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

Odstęp QT

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

Hiperglikemia i cukrzyca

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

Dysfagia

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

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisuje się działanie zaburzające zdolność organizmu do obniżania wewnętrznej i zewnętrznej temperatury ciała. Badania kliniczne wskazują, że asenapina nie wywołuje klinicznie istotnej deregulacji temperatury ciała. Zaleca się zachowanie należytej ostrożności przy przepisywaniu produktu Sycrest pacjentom, którzy będą narażeni na czynniki mogące się przyczyniać do zwiększenia ciepłoty głębokiej ciała, takie jak: forsowne ćwiczenia, bardzo wysoka temperatura otoczenia, równoczesne przyjmowanie produktów o działaniu antycholinergicznym czy odwodnienie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

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

Choroba Parkinsona i otępienie z ciałami Lewy’ego

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Sycrest

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

Po jednoczesnym podaniu 5 mg asenapiny i 25 mg fluwoksaminy 2 razy na dobę (BID), AUC asenapiny zwiększyło się o 29%. Można oczekiwać, że pełna terapeutyczna dawka fluwoksaminy wywoła zwiększenie stężenia asenapiny w osoczu, dlatego podczas jednoczesnego podawania asenapiny i fluwoksaminy należy zachować szczególną ostrożność.

Możliwy wpływ produktu Sycrest na inne produkty lecznicze

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

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

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

- Po jednoczesnym podaniu dekstrometorfanu i asenapiny zdrowym ochotnikom dokonano pomiaru stosunku dekstrorfan/dekstrometorfan (DX/DM) jako markera czynności CYP2D6. Leczenie asenapiną w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę spowodowało częściowe zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,43, co wskazuje na hamowanie CYP2D6. W tym samym badaniu podawanie paroksetyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,032.

- W innym badaniu jednoczesne podanie 75 mg imipraminy i 5 mg asenapiny nie miało wpływu na stężenie metabolitu dezypraminy (substrat CYP2D6) w osoczu.
- Podanie 20 mg paroksetyny (substrat i inhibitor CYP2D6) 15 zdrowym ochotnikom płci męskiej, przyjmującym asenapinę w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę, wywołało prawie dwukrotne zwiększenie ekspozycji na paroksetynę.

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

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

W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania leku, przez 10 minut po jego zażyciu nie należy spożywać pokarmów ani napojów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu Sycrest) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić reakcje niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie należy stosować produktu Sycrest podczas ciąży, chyba że jest to konieczne, a potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach stwierdzono, że asenapina przenika do mleka samic podczas laktacji. Nie wiadomo, czy asenapina lub jej metabolity przenikają także do ludzkiego mleka. Kobiety przyjmujące produkt Sycrest nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Asenapina może wywoływać senność i sedację, dlatego pacjent nie powinien obsługiwać urządzeń mechanicznych, w tym pojazdów silnikowych, do czasu, kiedy upewni się, że lek nie działa na niego niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi podczas leczenia asenapiną były senność i niepokój.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

Wszystkie reakcje niepożądane są pogrupowane wg układu narządów i częstotliwości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie, działania niepożądane są przedstawione według malejącego nasilenia.

Nie można określić częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, ponieważ dane te pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych. Dlatego częstość występowania tych działań niepożądanych określana jest jako „nie znana”.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zwiększony apetyt	Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój				
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Dystonia Aktyzja Dyskineza Parkinsonizm Sedacja Zawroty głowy Zaburzenie smaku	Omdlenie Napad padaczkowy Zaburzenia pozamiramidowe Upośledzenie wymowy	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca			Bradykardia zatokowa Blok odnogi pęczka Hisa Wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie Tachykardia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne Niedociśnienie tętnicze		

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				Zator płucny	
Zaburzenia żołądka i jelit		Hipoestezja w obrębie jamy ustnej	Opuchnięty język Dysfagia Przeczulica języka Parestezje w jamie ustnej		Nudności Zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenie, powstawanie pęcherzy oraz stan zapalny)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Szttywność mięśni		Rabdomioliza	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół z odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych Brak miesiączki	Ginekomastia Mlekotok	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie			

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe

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

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

Zwiększenie masy ciała

W połączonych krótko- i długoterminowych badaniach nad schizofrenią i manią w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych średnia zmiana masy ciała w przypadku stosowania asenapiny wynosi 0,8 kg. Odsetek pacjentów, których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkoterminowych badaniach nad schizofrenią, wyniósł 5,3% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 2,3% w grupie placebo. Odsetek pacjentów,

których masa ciała zwiększyła się w sposób znaczący klinicznie (zwiększenie masy ciała o co najmniej 7%, mierzone przy wystąpieniu punktu końcowego w stosunku do stanu początkowego) w krótkoterminowych badaniach nad stanem pobudzenia maniakalnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych wyniósł 6,5% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 0,6% w grupie placebo.

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów w podeszłym wieku wynosiła 4,1%, w porównaniu do 0,3% w przypadku leczenia skojarzonego 2/3 osób biorących udział w badaniu.

Enzymy wątrobowe

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

Inne wnioski

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie został w pełni poznany, jednak jej farmakologia receptorowa

sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT_{2A}. Działania kliniczne asenapiny mogą wynikać również z działania na inne receptory, w tym 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ i receptory α ₂-adrenergiczne.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań nad asenapiną w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Asenapina ulega szybkiej dystrybucji i ma dużą objętość dystrybucji (około 1700 l), co świadczy o znacznej dystrybucji pozanaczyniowej. Asenapina silnie (w 95%) wiąże się z białkami osocza, w tym albuminą i α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nielineowość

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

W przypadku dawkowania dwa razy na dobę, stan stacjonarny jest uzyskiwany w ciągu 3 dni.

Właściwości farmakokinetyczne asenapiny w stanie stacjonarnym są podobne do farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Przy podawaniu 5 mg dwa razy na dobę farmakokinetyka asenapiny u młodzieży (12 do 17 lat) jest podobna do obserwowanej u osób dorosłych. U młodzieży dawka 10 mg podawana dwa razy na dobę nie spowodowała zwiększonej ekspozycji w porównaniu z dawką 5 mg podawaną dwa razy na dobę.

Płeć

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

Rasa

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

Palenie tytoniu

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna

Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią. Produkt nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/001

EU/1/10/640/002

EU/1/10/640/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki podjęzykowa.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Epizod maniakałny

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

Dodatkowe informacje dotyczące szczególnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Sycrest u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Sycrest u młodzieży są ograniczone. Badania farmakokinetyki przeprowadzono z udziałem młodzieży. W punkcie 5.2 opisano dostępne dane, jednak podanie zaleceń dotyczących dawkowania jest niemożliwe.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania asenapiny w leczeniu pacjentów chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosił poniżej 15 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

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

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z otępieniem

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

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

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

Napady drgawek

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

Samobójstwa

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

Niedociśnienie ortostatyczne

Asenapina może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne i omdlenia, zwłaszcza we wczesnym etapie leczenia. Jest to prawdopodobnie związane z jej właściwościami antagonisty receptora α_1 -adrenergicznego. Szczególnie pacjenci w podeszłym wieku są narażeni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki omdleń podczas leczenia produktem Sycrest. Należy ostrożnie stosować Sycrest u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu krążenia (np. niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna serca, zaburzenia przewodzenia, choroba naczyń mózgowych lub schorzenia, w przebiegu których występuje niedociśnienie, np. odwodnienie i hipowolemia).

Dyskineza późna

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

Hiperprolaktynemia

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

Odstęp QT

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

Hiperglikemia i cukrzyca

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

Dysfagia

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

Regulacja temperatury ciała

Lekom przeciwpsychotycznym przypisuje się działanie zaburzające zdolność organizmu do obniżania wewnętrznej i zewnętrznej temperatury ciała. Badania kliniczne wskazują, że asenapina nie wywołuje klinicznie istotnej deregulacji temperatury ciała. Zaleca się zachowanie należytej ostrożności przy przepisywaniu produktu Sycrest pacjentom, którzy będą narażeni na czynniki mogące się przyczyniać do zwiększenia ciepłoty głębokiej ciała, takie jak: forsowne ćwiczenia, bardzo wysoka temperatura otoczenia, równoczesne przyjmowanie produktów o działaniu antycholinergicznym czy odwodnienie.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

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

Choroba Parkinsona i otępienie z ciałami Lewy’ego

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na produkt Sycrest

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

Po jednoczesnym podaniu 5 mg asenapiny i 25 mg fluwoksaminy 2 razy na dobę (BID), AUC asenapiny zwiększyło się o 29%. Można oczekiwać, że pełna terapeutyczna dawka fluwoksaminy wywoła zwiększenie wzrost stężenia asenapiny w osoczu, dlatego podczas jednoczesnego podawania asenapiny i fluwoksaminy należy zachować szczególną ostrożność.

Możliwy wpływ produktu Sycrest na inne produkty lecznicze

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

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

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

- Po jednoczesnym podaniu dekstrometorfanu i asenapiny zdrowym ochotnikom dokonano pomiaru stosunku dekstrorfan/dekstrometorfan (DX/DM) jako markera czynności CYP2D6. Leczenie asenapiną w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę spowodowało częściowe zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,43, co wskazuje na hamowanie CYP2D6. W tym samym badaniu podawanie paroksetyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę spowodowało zmniejszenie stosunku DX/DM do 0,032.

- W innym badaniu jednoczesne podanie 75 mg imipraminy i 5 mg asenapiny nie miało wpływu na stężenie metabolitu dezypraminy (substrat CYP2D6) w osoczu.
- Podanie 20 mg paroksetyny (substrat i inhibitor CYP2D6) 15 zdrowym ochotnikom płci męskiej, przyjmującym asenapinę w dawce 5 mg podawanej dwa razy na dobę, wywołało prawie dwukrotne zwiększenie ekspozycji na paroksetynę.

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

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

W celu zapewnienia optymalnego wchłaniania leku, przez 10 minut po jego zażyciu nie należy spożywać pokarmów ani napojów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym produktu Sycrest) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka, w której mogą wystąpić reakcje niepożądane, w tym zaburzenia pozapiramidowe i (lub) objawy z odstawienia, które mogą zmieniać się w zależności od ciężkości przebiegu oraz czasu trwania porodu, który ma nastąpić. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem u noworodków. W związku z powyższym noworodki powinny być uważnie monitorowane.

Nie należy stosować produktu Sycrest podczas ciąży, chyba że jest to konieczne, a potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach stwierdzono, że asenapina przenika do mleka samic podczas laktacji. Nie wiadomo, czy asenapina lub jej metabolity przenikają także do ludzkiego mleka. Kobiety przyjmujące produkt Sycrest nie powinny karmić piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Asenapina może wywoływać senność i sedację, dlatego pacjent nie powinien obsługiwać urządzeń mechanicznych, w tym pojazdów silnikowych, do czasu, kiedy upewni się, że lek nie działa na niego niekorzystnie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi reakcjami niepożądanymi podczas leczenia asenapiną były senność i niepokój.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

Wszystkie reakcje niepożądane są pogrupowane wg układu narządów i częstotliwości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) oraz nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie, działania niepożądane są przedstawione według malejącego nasilenia.

Nie można określić częstości występowania działań niepożądanych zgłaszanych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu, ponieważ dane te pochodzą ze zgłoszeń spontanicznych. Dlatego częstość występowania tych działań niepożądanych określana jest jako „nie znana”.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego					Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększenie masy ciała Zwiększony apetyt	Hiperglikemia		
Zaburzenia psychiczne	Niepokój				
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	Dystonia Aktyzja Dyskineza Parkinsonizm Sedacja Zawroty głowy Zaburzenie smaku	Omdlenie Napad padaczkowy Zaburzenia pozamiramidowe Upośledzenie wymowy	Złośliwy zespół neuroleptyczny	Zespół niespokojnych nóg
Zaburzenia oka				Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia serca			Bradykardia zatokowa Blok odnogi pęczka Hisa Wydłużony odstęp QT na elektrokardiogramie Tachykardia zatokowa		
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie ortostatyczne Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego,				Zator płucny	

klatki piersiowej i śródpiersia					
Zaburzenia żołądka i jelit		Hipoestezja w obrębie jamy ustnej	Opuchnięty język Dysfagia Przeczulica języka Parestezje w jamie ustnej		Nudności Zmiany błony śluzowej jamy ustnej (owrzodzenie, powstawanie pęcherzy oraz stan zapalny)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej				
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztywność mięśni		Rabdomioli-za	
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Zespół z odstawienia leku u noworodka (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Zaburzenia czynności seksualnych Brak miesiączki	Ginekomastia Mlekitok	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie			

Opis wybranych działań niepożądanych

Objawy pozapiramidowe

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

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

Zwiększenie masy ciała

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

dwubiegunowych wyniósł 6,5% w przypadku podawania asenapiny, w porównaniu do 0,6% w grupie placebo.

Niedociśnienie ortostatyczne

Częstość występowania niedociśnienia ortostatycznego u pacjentów w podeszłym wieku wynosiła 4,1%, w porównaniu do 0,3% w przypadku leczenia skojarzonego 2/3 osób biorących udział w badaniu.

Enzymy wątrobowe

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

Inne wnioski

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

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

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

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Mechanizm działania asenapiny i innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych nie został w pełni poznany, jednak jej farmakologia receptorowa sugeruje, że skuteczność asenapiny jest związana ze skojarzonym działaniem antagonistycznym w stosunku do receptorów D2 i 5-HT2A. Działania kliniczne asenapiny mogą wynikać również

z działania na inne receptory, w tym 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 i receptory α 2-adrenergiczne.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych typu I

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań nad asenapiną w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Asenapina ulega szybkiej dystrybucji i ma dużą objętość dystrybucji (około 1700 l), co świadczy o znacznej dystrybucji pozanaczyniowej. Asenapina silnie (w 95%) wiąże się z białkami osocza, w tym albuminą i α_1 -kwaśną glikoproteiną.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Liniowość lub nieliniowość

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

W przypadku dawkowania dwa razy na dobę, stan stacjonarny jest uzyskiwany w ciągu 3 dni.

Właściwości farmakokinetyczne asenapiny w stanie stacjonarnym są podobne do farmakokinetyki po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Przy podawaniu 5 mg dwa razy na dobę farmakokinetyka asenapiny u młodzieży (12 do 17 lat) jest podobna do obserwowanej u osób dorosłych. U młodzieży dawka 10 mg podawana dwa razy na dobę nie spowodowała zwiększonej ekspozycji w porównaniu z dawką 5 mg podawaną dwa razy na dobę.

Płeć

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

Rasa

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

Palenie tytoniu

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Żelatyna
Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu zapewnienia ochrony przed światłem i wilgocią. Produkt nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 września 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road, Swords, Co. Dublin
Irlandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w Module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

• WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

Nie dotyczy.

• ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
FUM 001 Ocena zagrożenia dla środowiska (ang. environmental risk assessment, ERA) Ocenę zagrożenia dla środowiska uznano za niekompletną i w ramach dalszych działań należy zająć się następującymi kwestiami: a) Sporządzenie raportów dotyczących aktualizacji badań nad zagrożeniem dla środowiska (ang. ERA) fazy II, poziomu A i poziomu B b) Ustalenie badania (raportu) w oparciu o obowiązujące w Stanach Zjednoczonych wytyczne w sprawie EPA dotyczące możliwości wystąpienia zaburzeń wewnątrzwydzielniczych	Grudzień 2011 r.
FU2 002,1 Wstępne badanie dotyczące określenia dawki w celu ustalenia optymalnego schematu dawkowania w epizodach maniakalnych występujących w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych zostanie przeprowadzone po uzgodnieniu ostatecznego protokołu przez CHMP. Raport z badania P05691: Trwające trzy tygodnie wieloośrodkowe, prowadzone w grupach równoległych badanie fazy 3b z podwójnie ślepą próbą, stałą dawką i grupą kontrolną placebo dotyczące oceny bezpieczeństwa i skuteczności działania asenapiny u osób z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których wystąpił ostry epizod maniakalny lub mieszany b) KOŃCOWY RAPORT Z BADANIA (z analizą skuteczności według zaplanowanego leczenia [ITT] i ekstrapolacją ostatniej obserwacji [LOCF])	Czerwiec 2013 r.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK (5 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek podjęzykowych
60 tabletek podjęzykowych
100 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

sycrest 5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (5 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 5 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

N.V. Organon

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**KARTONIK (10 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

20 tabletek podjęzykowych
60 tabletek podjęzykowych
100 tabletek podjęzykowych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŻELI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

sycrest 10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (10 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sycrest, 10 mg, tabletki podjęzykowe
asenapina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

N.V. Organon

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

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

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Sycrest

Kiedy nie przyjmować leku Sycrest

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Sycrest należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

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

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

Lek Sycrest może powodować zwiększenie masy ciała.

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Sycrest u osób w wieku poniżej 18 lat, ze względu na brak informacji o jego bezpieczeństwie i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Inne leki i Sycrest

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

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

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

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

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

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

Sycrest z jedzeniem, piciem i alkoholem

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

Podczas stosowania tego leku należy unikać spożywania alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

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

Podczas stosowania leku Sycrest nie należy karmić piersią.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sycrest może wpływać na koncentrację i szybkość reakcji. Przed rozpoczęciem prowadzenia pojazdu i obsługi maszyn należy upewnić się, że koncentracja i szybkości reakcji nie pogorszyły się.

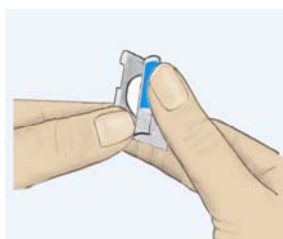
3. Jak przyjmować lek Sycrest

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Lek Sycrest nie jest zalecany, jeśli pacjent nie jest w stanie przyjmować tabletek, jak opisano poniżej. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Stosowanie tego leku nie jest wskazane u pacjentów, którzy nie są w stanie przestrzegać metody podawania opisanej poniżej.

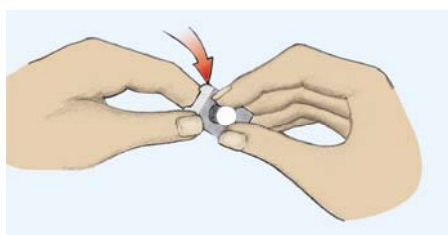
Zalecana dawka leku to tabletkę zawierająca 5 mg lub 10 mg, przyjmowana dwa razy na dobę. Jedną tabletkę należy przyjąć rano, a drugą wieczorem.

Instrukcje użycia

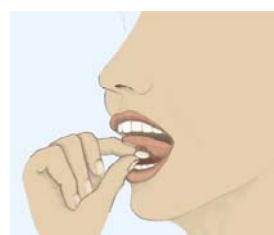
- Należy wyjąć tabletkę z blistra jedynie wtedy, kiedy pacjent jest gotowy do jej zażycia.
- Należy dotykać tabletki suchymi rękami.
- Nie należy wyciskać tabletki przez blister. Opakowania nie należy przecinać ani rozdzierać.
- Folię należy oddzielić od blistra (Rys. 1).
- Delikatnie wyjąć tabletkę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



Rys. 1



Rys. 2



Rys. 3

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Sycrest

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

Pominięcie przyjęcia leku Sycrest

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

Przerwanie stosowania leku Sycrest

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

U niektórych pacjentów podczas stosowania tego leku wystąpiły następujące działania niepożądane:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10)

- niepokój
- senność

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

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

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- duże stężenie cukru we krwi
- omdlenia
- drgawki
- nieprawidłowe ruchy mięśni: zespół objawów (określanych jako objawy pozapiramidowe), który może obejmować niektóre spośród następujących oznak: nieprawidłowe ruchy mięśni, języka lub szczęki, spowolnione lub powtarzające się skurcze mięśni, skurcze mięśni, drżenie, nieprawidłowe ruchy oczu, mimowolne skurcze mięśni, spowolnienie ruchów lub niepokój
- problemy z mową
- nieprawidłowo niskie lub szybkie tętno
- blok serca

- nieprawidłowy zapis EKG (wydłużenie odstępu QT)
- niskie ciśnienie krwi przy wstawaniu
- niskie ciśnienie krwi
- cierpienie języka lub jamy ustnej
- opuchlizna lub bolesność języka
- trudności w przełykaniu
- zaburzenia czynności seksualnych
- nieregularne miesiączki

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1000)

- zmiany liczby białych krwinek
- złośliwy zespół neuroleptyczny (splątanie, pogorszenie lub utrata świadomości, wysoka temperatura, silne zeszywnienie mięśni)
- trudności w skupianiu wzroku
- skrzepliny krwi w naczyniach krwionośnych doprowadzających krew do płuc powodujące ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu
- choroba mięśni objawiająca się niewyjaśnionymi bólami
- powiększenie piersi u mężczyzn
- wyciekanie mleka lub płynu z piersi

Działania niepożądane o nie znanej częstości występowania (niemożliwe do oszacowania na podstawie dostępnych danych)

- reakcje alergiczne (zwykle obejmują skojarzenie objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk języka lub gardła, wysypka, świąd i przyspieszony rytm pracy serca. W przypadku wystąpienia tych objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem)
- owrzodzenia, ból, zaczerwienienie, obrzęk i pęcherze w jamie ustnej
- nieprzyjemne odczucia w nogach (objawy zwane także zespołem niespokojnych nóg)
- nudności

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Sycrest

Lek ten należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

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

Produkt nie wymaga przechowywania w określonej temperaturze.

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sycrest

- Substancją czynną leku jest asenapina. Każda tabletki leku Sycrest zawiera 5 mg lub 10 mg substancji czynnej. Dokładna dawka jest podana na opakowaniu leku Sycrest.
- Pozostałe składniki to żelatyna i mannitol (E421).

Jak wygląda lek Sycrest i co zawiera opakowanie

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

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą się znajdować w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Organon (Ireland) Ltd.
Drynam Road, Swords
Co. Dublin, Irlandia

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

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Avenue Molière 225/Molierelaan 225
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél/Tel: +32 2 340 2828

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A./N.V.
Avenue Molière 225/Molierelaan 225
B-1050 Bruxelles/Brussel
Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
EXPO 2000
Vaptzarov Blvd. 55
Sofia 1407
Тел.: +359 2 962 4696

Magyarország

Lundbeck Hungária Kft.
Montevideo utca 3/B
H-1037 Budapest
Tel.: +36 1 436 9980

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Bozděchova 7
CZ-150 00 Praha 5
Tel: +420 225 275 600

Malta

H. Lundbeck A/S Charles di Girogio Ltd
Triq il-Kanonku Kamenu Pirrota
MT-1114 B'Kara BKR
Tel: +356 25600500

Danmark

Lundbeck Pharma A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Tel: + 45 4371 4270

Nederland

Lundbeck B.V.
Herikerbergweg 100
NL-1101 CM Amsterdam
Tel: +31 20 697 1901

Deutschland

Lundbeck GmbH
Ericusspitze 2
D-20457 Hamburg
Tel: +49 40 23649 0

Norge

H. Lundbeck AS
Postboks 361
N-1366 Lysaker
Tlf: + 47 91 300 800

Eesti

Lundbeck Eesti A/S
Weizenbergi 29
EE-10150 Tallinn
Tel: + 372 605 9350

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Λεωφόρος Κηφισίας 64
GR-151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ: + 30 210 610 5036

España

Lundbeck España S.A.
Av. Diagonal, 605, 9º-1a
E-08028 Barcelona
Tel: +34 93 494 9620

France

Lundbeck SAS
37-45, quai du Président Roosevelt
F-92445 Issy-les-Moulineaux Cedex
Tél: + 33 1 79 41 29 00

Ireland

Lundbeck (Ireland) Ltd
7 Riverwalk
Citywest Business Campus
IRL - Dublin 24
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Ármúla 1
IS-270 Reykjavík
Sími: + 354 414 7070

Italia

Lundbeck Italia S.p.A.
Via della Moscova 3
I-20121 Milan
Tel: +39 02 677 4171

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Θεμ. Δέρβη-Φλωρίνης
STADYL BUILDING
CY-1066 Λευκωσία
Τηλ.: + 357 22490305

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Dresdner Strasse 82
A-1200 Vienna
Tel: + 43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
ul. Krzywickiego 34
PL-02-078 Warszawa
Tel.: + 48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Quinta da Fonte
Edifício D. João I – Piso 0 Ala A
P-2770-203 Paço d'Arcos
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Str. Thomas Masaryk 17
Sector 2
Cladirea "Casa Daneza" Et. 2
020983 București - RO
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Titova cesta 8
SI-2000 Maribor
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Zvolenská 19
SK-821 09 Bratislava 2
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Oy H. Lundbeck Ab
Itäinen Pitkätatu 4 / Österlånggatan 4
FIN-20520 Turku/Åbo
Puh/Tel: + 358 2 276 5000

Sverige

H. Lundbeck AB
Rundgängen 30 B
Box 23
S-250 53 Helsingborg
Tel: + 46 42 25 43 00

Latvija

SIA Lundbeck Latvia
Kleistu iela 24
Rīga, LV 1067
Tel: + 371 6 7 067 884

United Kingdom

Lundbeck Limited
Lundbeck House
Caldecotte Lake Business Park
Caldecotte
Milton Keynes MK7 8LG - UK
Tel: +44 1908 649 966

Lietuva

UAB Lundbeck Lietuva
L. Stuokos-Gucevičiaus 9-3
LT 01122 Vilnius
Tel: + 370 5 231 4188

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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