

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SYCREST® 5 mg Dilaltı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir dilaltı tablet 5 mg asenapin içerir (maleat tuzu şeklinde).

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dilaltı tablet.

Bir yüzünde 5 yazılı, yuvarlak, beyaz ile beyazımsı renkte, çabuk çözünen dilaltı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Şizofreni:

SYCREST erişkinlerde şizofreninin akut ve idame tedavisi için endikedir.

Bipolar bozukluk:

Monoterapi: SYCREST erişkinlerde bipolar I bozukluğa bağlı manik veya karma episodların akut tedavisi için endikedir.

Kombinasyon tedavisi: SYCREST erişkinlerde bipolar I bozukluğa bağlı manik veya karma episodların akut tedavisi için lityum veya valproat ile birlikte kombine tedavi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde Tedavi için Uygulanan Doz

Şizofreni:

SYCREST başlangıçta günde iki kez 5 mg dozunda uygulanmalıdır.

Önerilen SYCREST doz aralığı günde iki kez 5 mg ile 10 mg'dır.

Kısa süreli kontrollü çalışmalarda, günde iki kez 10 mg doz ile günde iki kez 5 mg doza kıyasla ilave fayda görüldüğüne dair bir kanıt bulunamamıştır.

İdame tedaviye olan ihtiyacı belirleyebilmek için, hastalar periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Bipolar bozukluk:

Monoterapide önerilen SYCREST başlangıç dozu, günde iki kez 10 mg'dır. Doz, klinik değerlendirme doğrultusunda, günde iki kez 5 mg'a düşürülebilir. Kombinasyon tedavisinde, günde iki kez 5 mg'lık bir başlangıç dozu önerilmektedir. Hasta bireydeki klinik yanıt ve tolerabiliteye bağlı olarak, doz günde iki kez 10 mg şeklinde artırılabilir.

Bipolar bir hastanın SYCREST'i ne kadar kullanması gerektiği sorusunun cevaplanması için herhangi bir kanıt bulunmadığından, genellikle akut yanıtı takiben tedaviye cevap veren hastaların ilaca devam etmeleri önerilmektedir.

Uygulama şekli:

Tablet, uygulama için hazır oluncaya kadar blister ambalajından çıkarılmamalıdır. Tablete dokunurken eller kuru olmalıdır. Tablet üzerindeki ambalaja basılarak çıkarılmamalıdır. Tabletin ambalajı kesilmemeli ya da yırtılmamalıdır. Tabletin üzerindeki ambalaj, renkli uç çekilerek açılmalı ve tablet nazıkçe çıkarılmalıdır. Tablet ezilmemelidir.

Optimal absorpsiyonun sağlanması için, SYCREST tablet dilin altına yerleştirilmeli ve tamamen erimesi sağlanmalıdır. Tablet tükürük içinde birkaç saniyede çözünecektir. SYCREST dilaltı tablet çiğnenmemeli ya da yutulmamalıdır. Uygulamadan sonraki 10 dakika içerisinde, bir şey yemek ya da içmekten kaçınılmalıdır.

Diğer ilaç tedavileri ile birlikte uygulanırken, SYCREST en son alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ile orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan olgularda (Child-Pugh C), sistemik asenapin maruziyetinde 7 katlık bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği hastalarında SYCREST önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki çocuklarda SYCREST'in etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Ergen hastalar üzerinde SYCREST ile kısıtlı güvenlilik verileri bulunmaktadır. Ergen hastalarda bir farmakokinetik çalışma yürütülmüştür ve ilişkili veriler Bölüm 5.2'de açıklanmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

SYCREST yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Altmış beş yaş ve üzerindeki hastalarda güvenlilik ve etkinlik verileri kısıtlıdır. Farmakokinetik veriler Bölüm 5.2'de açıklanmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalar:

Antipsikotik ilaçlar ile tedavi gören demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artar. SYCREST demans-ilişkili psikoza olan yaşlı hastaların tedavisi için onaylı değildir ve bu özel hasta grubunda kullanımı önerilmemektedir.

Nöroleptik Malign Sendrom:

Hipertermi, kas rijiditesi, otonom instabilite, bilinç bozukluğu ve serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselme ile karakterize olan Nöroleptik Malign Sendromun (NMS), SYCREST dahil olmak üzere, antipsikotik ilaçlar ile ortaya çıktığı bildirilmiştir. Ek klinik bulgular arasında miyoglobüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği bulunabilir.

Eğer hastada NMS göstergesi olan bulgu ve semptomlar gelişirse, SYCREST'e son verilmelidir.

Nöbetler:

Klinik araştırmalarda, SYCREST tedavisi esnasında zaman zaman nöbet olguları bildirilmiştir. Bu nedenle, nöbet öyküsü olan ya da nöbetlerle ilişkili tabloları olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

İntihar:

İntihar girişimi olasılığı psikotik hastalıklar ve bipolar bozukluğun doğalarında yer almaktadır ve yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisinin yanı sıra bu hastaların yakın takibi gereklidir.

Ortostatik Hipotansiyon:

SYCREST, muhtemelen α 1-adrenerjik antagonist özelliklerinin yansımaya bağlı olarak, özellikle tedavinin erken dönemlerinde ortostatik hipotansiyon ve senkopa neden olabilmektedir. Yaşlı hastalar, özellikle ortostatik hipotansiyon riski altındadırlar. Klinik araştırmalarda, SYCREST tedavisi sırasında ara sıra bayılma olguları bildirilmiştir. SYCREST bilinen bir kardiyovasküler hastalığı (örn. kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ya da iskemisi, ileti anormallikleri), serebrovasküler hastalıkları ya da hastaları hipotansiyona yatkın hale getiren (örn. dehidrasyon ve hipovolemi) durumlardave yaşlı hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Geç Diskinezi:

Dopamin reseptör antagonisti özelliği taşıyan ilaçlar, ağırlıklı olarak dil ve/veya yüzde ritmik istemsiz hareketler ile karakterize geç diskinezi tablosunun indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Klinik araştırmalarda, SYCREST tedavisi sırasında zaman zaman geç diskinezi olguları bildirilmiştir. Ekstrapiramidal semptomların başlangıcı, geç diskinezi için bir risk faktörüdür. Eğer SYCREST almakta olan bir hastada geç diskinezi bulgu ve semptomları görülürse, tedavinin sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

Hiperprolaktinemi:

SYCREST kullanan bazı hastaların prolaktin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir. Klinik araştırmalarda, anormal prolaktin düzeyleriyle ilişkili olarak bildirilen az sayıda advers olay ortaya çıkmıştır.

QT aralığı:

Klinik önem taşıyan QT uzamasının asenapin ile ilişkili olmadığı görünmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinen ya da ailesinde QT uzaması öyküsü olan hastalara SYCREST reçete edilirken ve QT aralığını uzattığı düşünülen diğer ilaçlar ile birlikte kullanım sırasında dikkatli davranılmalıdır.

Hiperglisemi ve Diabetes mellitus:

Hiperglisemi veya önceden varolan diyabetin şiddetlenmesi, asenapin ile tedavi sırasında ara sıra bildirilmiştir.

Atipik antipsikotik kullanımı ve glukoz anormallikleri arasındaki bağıntının değerlendirilmesi, şizofreni veya bipolar bozukluğu olan hastalarda zeminde bulunan diabetes mellitus gelişimi riskinde artma olasılığı ve genel popülasyonda diabetes mellitus insidansının giderek yükselmesi nedeniyle karmaşıklaşmaktadır. Diyabetik hastalarda ve diabetes mellitus gelişimi yönüyle risk faktörleri olan kişilerde uygun bir klinik izleme yapılması önerilmektedir.

Disfaji:

Özofajiyal dismotilite ve aspirasyon, antipsikotik ilaç kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. SYCREST ile tedavi edilen hastalarda bazen disfaji olguları bildirilmiştir.

Vücut ısısı regülasyonu:

Vücudun kendi iç ısısını azaltma yetisinin bozulması antipsikotik ilaçlara bağlanmıştır. Klinik araştırmalarda, klinik önem taşıyan vücut ısısı regülasyon bozukluğunun asenapin ile bağıntılı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Kuvvetli egzersiz, aşırı ısı maruziyeti, antikolinergik etkili ilaçların eş zamanlı kullanımı veya dehidrasyona maruz kalma gibi vücut ısısında artışa sebep olan durumları yaşayacak hastalar için SYCREST reçete edilirken uygun özen gösterilmelidir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh C), sistemik olarak asenapine maruz kalma, 7 kat artmaktadır. Bu nedenle, SYCREST bu gibi hastalarda önerilmemektedir.

Parkinson Hastalığı ve Lewy Cisimciği Demansı:

Doktorlar Parkinson Hastalığı ya da Lewy Cisimciği Demansı olan hastalara SYCREST'in de dahil olduğu antipsikotik ürünleri yazarken risk/yarar durumunu değerlendirmelidirler. Çünkü her iki grup da antipsikotiklere karşı artmış duyarlılık ve nöroleptik malign sendrom için artmış risk altında olabilmektedirler. Bu artmış duyarlılık konfüzyon, dikkat dağınıklığı, postural instabiliteye bağlı sık sık düşme ve ek olarak ekstrapiramidal sendrom şeklinde klinik tabloya yansıtılabilmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Asenapinin merkezi sinir sistemindeki (MSS) primer etkileri nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8), diğer merkezi etkili ilaçlar ile kombinasyon şeklinde alındığında dikkatli olunmalıdır. Hastalara SYCREST almakta iken alkolden uzak durmaları tavsiye edilmelidir.

Başka ilaçların SYCREST'i etkileme potansiyeli

Asenapin başlıca UGT1A4 tarafından doğrudan glukuronidasyon ve sitokrom P450 izoenzimleri (ağırlıklı olarak CYP1A2) tarafından oksidatif metabolizma yoluyla uzaklaştırılmaktadır. Bu enzimatik yolların bazılarına ilişkin inhibitör ve indükleyicilerin

asenapin farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkileri incelenmiştir (bkz. aşağıdaki tablo). Güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin dışında etkileşime giren ilaçların hiçbiri, asenapin farmakokinetiği üzerinde klinikte önem taşıyacak bozulmalara yol açmamıştır.

Birlikte uygulanan ilaç (CYP450/UGT üzerinde varsayılan etki)	Doz şemaları		Asenapin farmakokinetiği üzerindeki etki		Öneri
	Birlikte uygulanan ilaç	Asenapin	C _{maks}	EAA _{0-∞}	
Fluvoksamin (CYP1A2 inhibitörü)	25 mg, günde iki kez 8 gün süreyle	5 mg, tek doz	+%13	+%29	Birlikte uygulamada dikkatli olunmalı*
Paroksetin (CYP2D6 inhibitörü)	20 mg, günde bir kez 9 gün süreyle	5 mg, tek doz	-%13	-%9	Asenapin doz ayarlaması gerekli değil [bkz. SYCREST'in diğer ilaçları etkileme potansiyeli]
İmipramin (CYP1A2/2C19/3A4 inhibitörü)	75 mg, tek doz	5 mg, tek doz	+%17	+%10	Asenapin doz ayarlaması gerekli değil
Simetidin (CYP3A4/2D6/1A2 inhibitörü)	800 mg, günde iki kez 8 gün süreyle	5 mg, tek doz	-%13	+%1	Asenapin doz ayarlaması gerekli değil
Karbamazepin (CYP3A4/1A2 indükleyicisi)	200 mg, günde iki kez 4 gün süreyle 400 mg, günde iki kez 15 gün süreyle	5 mg, tek doz	-%16	-%16	Asenapin doz ayarlaması gerekli değil
Valproat (UGT inhibitörü)	500 mg, günde iki kez 9 gün süreyle	5 mg, tek doz	%2	-%1	Asenapin doz ayarlaması gerekli değil

* Tam terapötik dozda fluvoksaminin, asenapin plazma konsantrasyonlarında daha büyük bir artışa neden olması beklenmektedir.

SYCREST'in başka ilaçları etkileme potansiyeli

Ortostatik hipotansiyonu indükleme potansiyeli gösteren α 1-adrenerjik antagonizması nedeniyle (bkz. Bölüm 4.4), SYCREST, belirli antihipertansif ajanların etkilerini kuvvetlendirebilir.

İn vitro çalışmalar asenapinin CYP2D6'yı zayıf bir şekilde inhibe ettiğine işaret etmektedir. Asenapin tarafından CYP2D6 inhibisyonu etkilerinin araştırıldığı klinik ilaç etkileşimi çalışmaları aşağıda sunulan sonuçları göstermiştir:

- Sağlıklı olgularda eşzamanlı dekstrometorfan ve asenapin uygulamasından sonra, CYP2D6 aktivitesinin bir belirteci olarak, dekstrometorfan/dekstrometorfan (DX/DM) oranı ölçülmüştür. Asenapin, günde iki kez 5 mg ile tedavi, CYP2D6 inhibisyonunu gösterecek şekilde, DX/DM oranında 0.43 değerine fraksiyonel bir azalma ile

sonuçlanmıştır. Aynı çalışmada, günde 20 mg paroksetin ile tedavi, DX/DM oranını 0.032'ye düşürmüştür.

- Ayrı bir çalışmada, 75 mg tek doz imipramin ile birlikte 5 mg tek doz asenapin uygulaması, desipramin metabolitinin (CYP2D6 substratı) plazma konsantrasyonlarını etkilememiştir.
- On beş sağlıklı erkek olguda günde iki kez 5 mg asenapin tedavisi sırasında, birlikte tek doz 20 mg paroksetin uygulaması (CYP2D6 substratı ve inhibitörü), sistemik paroksetin temasında yaklaşık 2 kat artış ile sonuçlanmıştır.

Asenapin in vivo ortamda, CYP2D6'nın en fazla zayıf bir inhibitörü gibi görünmektedir. Ancak asenapin, paroksetinin kendi metabolizması üzerindeki inhibitör etkilerini kuvvetlendirebilir.

SYCREST bu nedenle, CYP2D6 substratı ya da inhibitörü olan ilaçlarla birlikte, dikkatle kullanılmalıdır.

Optimal emilimin sağlanması için, uygulamadan sonraki 10 dakika süreyle yeme ve içmeden kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

SYCREST'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Asenapin hayvan çalışmalarında teratojenik değildir. Hayvan çalışmalarında maternal ve embriyo toksik etkiler bulunmuştur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. SYCREST gebelik sırasında açık bir gereklilik olmadıkça ve potansiyel yararları fetus üzerindeki potansiyel risklerinden daha önemli olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu komplikasyonların şiddeti değişmektedir; bazı durumlarda

semptomlar kendi kendiyile sınırlı iken, diğer durumlarda yeni doğanların yoğun bakım ünitesi desteği alması ve hastanede kalış sürelerinin uzatılması gerekmektedir.

Laktasyon dönemi

Asenapinin veya metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, asenapinin sütle atıldığını göstermektedir. SYCREST almakta olan kadınların bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Asenapin sıçanlarda fertilite bozukluğuna yol açmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerinde çalışma yürütülmemiştir. Asenapin somnolans ve sedasyona neden olabilir. Bu nedenle, hastalar SYCREST tedavisinin kendilerini olumsuz yönden etkilemediğinden makul bir düzeyde emin oluncaya kadar, motorlu taşıtlar kullanımı dahil, makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:Asenapin ile tedavi sırasında en sık bildirilen advers ilaç reaksiyonu (AİR) somnolans olmuştur. Asenapin tedavisiyle ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının görülme sıklıkları, aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tablo klinik araştırmalarda bildirilen advers olaylar temelinde hazırlanmıştır.

Advers etkilerin tablo halinde listesi:

Bütün AİR'ler sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre listelenmiştir; çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen advers etkilerin sıklığı spontan raporlardan alındığı için tayin edilememektedir. Bu nedenle, bu advers olayların sıklığı "bilinmiyor" olarak belirtilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Kilo artışı, iştah artışı

Yaygın olmayan: Hiperglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Anksiyete

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans

Yaygın: Akatizi, parkinsonizm, sersemlik, distoni, disguzi, diskinezi, sedasyon

Yaygın olmayan: Disartri, senkop, ekstrapiramidal bozukluk, nöbetler
Seyrek: Nöroleptik malign sendrom
Bilinmiyor: Huzursuz bacak sendromu

Göz hastalıkları

Seyrek: Akomodasyon bozukluğu

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sinüs bradikardisi, sinüs taşikardisi, dal bloğu, elektrokardiyogramda uzamış QT

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon, hipotansiyon

Solunum sistemi, torasik ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Pulmoner embolizm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Oral hipoestezi

Yaygın olmayan: Oral paraestezi, glosodini, şişmiş dil, disfaji

Bilinmiyor: Bulantı, oral mukozada lezyonlar (ülserasyonlar, su toplaması ve enflamasyon)

Hepatobilyer hastalıklar

Yaygın: Alanin aminotransferaz artışı

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları

Yaygın: Kas katılığı

Seyrek: Rabdomiyoliz

Gebelik, lohusalık ve perinatal durumlar

Bilinmiyor: Neonatal ilaç kesilme sendromu (bkz. 4.6)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Cinsel işlev bozukluğu, amenore

Seyrek: Jinekomasti, galaktore

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS):

Klinik çalışmalarda, asenapinle tedavi edilen hastalarda ekstrapiramidal semptomların sıklığı plaseboya göre daha yüksekti (%15.4'e %11.0). Kısa dönemli (6 hafta) şizofreni araştırmalarında, asenapin ile tedavi edilen hastalarda akatizi için bir doz-yanıt ilişkisi görülmüştür; parkinsonizm için ise, yüksek dozlar ile artış eğilimi bulunmuştur.

Kilo artışı:

Kombine kısa ve uzun dönemli şizofreni ve bipolar mani araştırmalarında, asenapin ile vücut ağırlığındaki ortalama değişim, 0.8 kg olmuştur. Klinik olarak anlamlı kilo artışı olan deneklerin oranı (sonlanım noktasında başlangıca göre \geq %7 kilo artışı) kısa-sürelili şizofreni araştırmalarında plasebodaki % 2.3'e kıyasla asenapinde % 5.3 olmuştur. Kısa süreli bipolar manik araştırmalarında klinik olarak anlamlı kilo artışı olan deneklerin oranı (sonlanım noktasında başlangıca göre \geq %7 kilo artışı) plasebodaki % 0.6'ya kıyasla asenapinde % 6.5 olmuştur.

Ortostatik hipotansiyon:

Yaşlı olgulardaki ortostatik hipotansiyon sıklığı, birleştirilmiş faz 2/3'deki %0.3 çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında %4.1'di.

Hepatik enzimler:

Hepatik transaminaz, alanin transferaz (ALT), aspartat transferazın (AST) geçici, asemptomatik artışı özellikle tedavinin erken evresinde yaygın olarak gözlenmiştir.

Diğer bulgular:

Asenapin ile tedavi edilen hastalarda serebrovasküler olaylar rapor edilmiştir ancak 18 ve 65 yaş arası yetişkinlerde beklenenden daha fazla insidansa dair kanıt bulunmamaktadır.

Asenapinin anestezi özellikleri bulunmaktadır. Uygulamadan hemen sonra oral hipoestezi ve oral paraestezi oluşabilir ve genellikle 1 saat içerisinde kaybolur.

Pazarlama sonrası deneyimde asenapin ile tedavi edilen hastalarda, dilde şişlik ve boğazda şişlik (farinks ödemi) gibi, anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonların dahil olduğu ciddi hipersensitivite reaksiyonlar bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde asenapin ile tedavi edilen hastalarda, ülserleşme, kabarma ve inflamasyonu içeren oral mukoza lezyonları bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Asenapin programında az sayıda doz aşımı olgusu bildirilmiştir. Bildirilen tahmini dozlar 15 ile 400 mg arasında olmuştur. Olguların çoğunda asenapinin dilaltı alınıp alınmadığı belli değildir. İlaça bağlı advers olaylar, ajitasyon ve konfüzyon, akatizi, orofasyal distoni, sedasyon ve asemptomatik EKG bulguları (bradikardi, supraventriküler kompleksler, intraventriküler ileti gecikmesi) olmuştur.

SYCREST doz aşımının tedavisi konusunda spesifik bilgi bulunmamaktadır. SYCREST'in özel bir antidotu yoktur. Çeşitli farklı ilaçların alınmış olma olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Muhtemel aritmilerin saptanması için kardiyovasküler izleme gereklidir ve doz aşımı tedavi ve bakımında destek tedavisi, yeterli bir hava yolu oksijenasyonu ve ventilasyonun sağlanması ve semptomların tedavisi üzerinde yoğunlaşılmalıdır. Hipotansiyon ve dolaşım kollapsı, intravenöz sıvılar ve/veya sempatomimetik ajanlar gibi uygun önlemler ile tedavi edilmelidir (epinefrin ve dopamin kullanılmamalıdır, çünkü beta uyarımı, SYCREST'in indüklediği alfa blokaj zemininde hipotansiyonu ağırlaştırabilir). Şiddetli ekstrapiramidal semptomların varlığı durumunda, antikolinergik ilaçlar uygulanmalıdır. Sıkı tıbbi denetim ve izleme, hasta düzelineceye kadar sürdürülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Atipik antipsikotikler
ATC kodu: N05A H05

Etki mekanizması

Asenapinin etki mekanizması, şizofreni ve bipolar bozuklukta etkinlik gösteren diğer ilaçlarla olduğu gibi, tam olarak anlaşılmış nitelikte değildir. Yine de, ilacın reseptör farmakolojisi temeline dayanarak, asenapinin etkinliğine, D2 ve 5-HT2A reseptörlerindeki antagonist aktivite kombinasyonunun aracılık ettiği öne sürülmüştür. Diğer reseptörler (örn. 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 ve α 2-adrenerjik reseptörler) üzerindeki aktiviteleri de asenapinin klinik etkisine katkıda bulunabilir.

Klinik etkinlik

Şizofrenide klinik etkinlik

SYCREST'in akut şizofreni tedavisindeki etkinliği, şizofreni için DSM IV kriterlerini karşılayan ve şizofreninin akut alevlenme döneminde olan hastalar üzerinde yürütülen üç sabit dozlu ve bir esnek dozlu, kısa dönemli (6 hafta), randomize, çift-kör, plasebo ve aktif kontrollü araştırma kapsamında değerlendirilmiştir (*aşağıya bakınız*). Hastalar, daha önceden klozapin dışında antipsikotik ilaç tedavisine pozitif cevap verdiler ise çalışmalara dahil olmuşlardır. Bu nedenle, bu çalışmalarda tedavi görmemiş hastalara ait herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ayrıca, araştırmaların üçünde hastalar eğer tedaviye katılmadan 12 hafta içerisinde klozapin kullanmışlar ise çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Araştırmaların ikisinde, SYCREST plaseboya karşı üstün etkinlik göstermiştir. Primer etkinlik derecelendirme ölçeği, şizofreni semptomlarının değerlendirildiği Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) olmuştur. Sekonder etkinlik sonlanım noktaları ise aşağıdakilerden oluşmuştur; PANSS alt-ölçeklerinin her biri (PANSS pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt-ölçekleri), Marder faktör analizi doğrultusunda PANSS alt-ölçekleri ve Klinik Global İzlenim (CGI). Üçüncü araştırmada, primer etkinlik sonlanım noktasında asenapin plaseboya kıyasla daha üstün olmamıştır; ancak o çalışmadaki aktif kontrol plaseboya kıyasla üstün olmuştur. Dördüncü araştırmada, gerek asenapin gerek aktif kontrol plasebodan üstün olmamıştır.

SYCREST (5 mg, günde iki kez) ve risperidon (3 mg, günde iki kez) ile plasebonun karşılaştırıldığı 6 haftalık bir araştırmada (n=174), günde iki kez SYCREST 5 mg, PANSS total skoru, PANSS genel psikopatoloji alt-ölçeği, PANSS Marder pozitif, dezorganize düşünce ve anksiyete/depresyon faktör skorları, ve CGI şiddet skorunda plasebodan üstün olmuştur.

İki sabit SYCREST dozu (5 ve 10 mg, günde iki kez) ve haloperidol (4 mg, günde iki kez) ile plasebonun karşılaştırıldığı 6 haftalık bir araştırmada (n=448), günde iki kez SYCREST 5 mg, PANSS total skoru, PANSS pozitif, negatif ve genel psikopatoloji alt-ölçekleri, PANSS Marder pozitif, dezorganize düşünce ve anksiyete/depresyon faktör skorları, ve CGI şiddet skorunda plasebodan üstün olmuştur. Günde iki kez SYCREST 10 mg, PANSS total skoru, PANSS pozitif alt-ölçeği, PANSS Marder pozitif faktör skoru, ve CGI şiddet skorunda plasebodan üstün olmuştur. LOCF (Son Gözlemin İleri Taşınması/Last Observation Carried Forward) analizleri kullanılarak PANSS total skorundaki başlangıçtan sonlanım noktasına kadarki değişim için puan tahmini [CI %95] asenapinde -14.37 [-19.47, -9.27] (günde iki kez 5 mg) ve plaseboda -4.64 [-9.64, 0.35]'dir.

6 haftalık, asenapinin iki sabit dozunun (günde iki kez 5 mg ve 10 mg) ve olanzapinin (günde bir kez 15 mg) plasebo ile karşılaştırıldığı bir araştırmada (n=386), primer etkinlik sonlanım noktasında ve PANSS total skorunda başlangıçtan itibarenki değişiklikte asenapin plaseboya kıyasla üstün olmamıştır. Ancak, aktif kontrol plasebodan üstün olmuştur. Bu nedenle bu araştırma negatif olarak değerlendirilmiştir. LOCF analizleri kullanılarak PANSS total

skorundaki başlangıçtan sonlanım noktasına kadarki değişim için puan tahmini [CI %95] asenapin günde iki kez 5 mg için -14.51 [-17.64, -11.39], asenapin günde iki kez 10 mg için -13.44 [-14.64, -10.23] ve plaseboda -11.14 [-14.36, -7.92]'dir.

6 haftalık, asenapinin esnek dozlarının (günde iki kez 5 mg ila 10 mg arası) ve olanzapinin (günde bir kez 10 mg ila 20 mg arası) plasebo ile karşılaştırıldığı bir araştırmada (n=259), primer etkinlik sonlanım noktasında ve PANSS total skorunda başlangıca göre değişiklikte gerek asenapin gerekse aktif kontrol plaseboya kıyasla üstün olmamıştır. Bu araştırma başarısız olarak değerlendirilmiştir.

Etkinliğin devamlı olduğu, bir nüks önleme araştırmasında ortaya konulmuştur. Bu çalışma, şizofrenili olgularda nüksün önlenmesinde plaseboya kıyasla dilaltı yoldan uygulanan asenapinin (günde iki kez 5 ya da 10 mg) etkinlik ve güvenliliğinin değerlendirildiği, randomize, plasebo kontrollü, çift-kör, çok-merkezli, çok-uluslu bir klinik araştırma olmuştur. Toplam 700 hasta, 26 haftaya kadar bir süre boyunca, asenapin ile açık tasarımlı tedaviye katılmıştır. Bunların arasından toplam 386 hasta asenapin ile stabilize olma ölçütlerini karşılamıştır ve araştırmanın 26 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü fazında tedavi edilmek üzere randomize edilmiştir. Asenapin nüksün önlenmesinde, plasebodan istatistik olarak anlamlı şekilde üstündür; bu sonuca araştırmanın Kaplan-Meier eğrileriyle hesaplanan sonlanım noktası ölçülerek ulaşılmıştır. Yirmi altı haftalık sonlanım noktasında, plasebo ile tedavi edilen hastaların %47'sinde nüks görülürken, asenapin ile tedavi edilen hastaların yalnızca %12'sinde nüks görülmüştür (p<0.0001). Bu araştırmada hastaların yaklaşık %80'i günde iki kez 10 mg'lık dozla devam etmişlerdir.

Bipolar bozuklukta klinik etkinlik

Psikotik özellikler ile birlikte ya da birlikte olmaksızın, bipolar I bozukluğun manik veya karma episodlarını geçirmekte olan, sırasıyla 488 ve 489 hastanın katıldığı benzer şekilde tasarlanmış 3 haftalık randomize, çift-kör, plasebo ve aktif kontrollü (olanzapin) iki monoterapi araştırmasında SYCREST, 3 hafta boyunca manik semptomların azaltılmasında plaseboya karşı üstün etkinlik göstermiştir (LOCF analizleri kullanılarak YMRS'deki (Young Mani Derecelendirme Ölçeği/Young Mania Rating Scale) başlangıçtan sonlanım noktasına kadarki değişim için puan tahmini [CI %95] asenapine -11.5 [-13.0, -10.0] kıyasla plaseboda -7.8 [-10.0, -5.6] ve asenapine -10.8 [-12.3, -9.3] kıyasla plaseboda -5.5 [-7.5, -3.5]'dir.). Asenapin ile plasebo arasında ikinci günden itibaren istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür. Buna ek olarak, 9 haftalık bir uzatma çalışmasında episod sırasında etkinin devam ettiği gösterilmiştir.

İki hafta süreyle terapötik serum düzeylerinde lityum ya da valproat monoterapilerine kısmen yanıtız kalan, psikotik özellikler ile birlikte ya da birlikte olmaksızın, bipolar I bozukluğun manik veya karma episodlarını geçirmekte olan 326 hastanın katıldığı 12 haftalık plasebo kontrollü bir araştırmada, kombine tedavi ajanı olarak SYCREST'in eklenmesi, 3. haftada lityum ya da valproat monoterapisine karşı üstün etkinlik ile (LOCF analizleri kullanılarak YMRS'deki başlangıçtan sonlanım noktasına kadarki değişim için puan tahmini [CI %95] asenapinde -10.3 [-11.9, -8.8] ve plaseboda -7.9 [-9.4, -6.4]), ve manik semptomlarda 12. haftada (asenapinde -12.7 [-14.5, -10.9] ve plaseboda -9.3 [-11.8, -7.6]) azalma ile sonuçlanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Dilaltı uygulamayı izleyerek, asenapin hızla emilir ve doruk plazma konsantrasyonlarına 0.5 ile 1.5 saat içerisinde ulaşır. 5 mg dozunda dilaltı asenapinin mutlak biyoyararlanımı %35'tir. Asenapinin yutulduğundaki mutlak biyoyararlanımı düşüktür (oral tablet formülasyonu ile <%2). Asenapin uygulamasından birkaç (2 veya 5) dakika sonra su içilmesi, sistemik asenapin temasında azalma ile sonuçlanır (sırasıyla %19 ve %10). Bu nedenle uygulamadan sonraki 10 dakika süreyle yeme ve içmekten kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:

Asenapin hızlı bir şekilde dağılır ve yaygın bir ekstravasküler dağılım gösterdiğine işaret eden geniş bir dağılım hacmine sahiptir (yaklaşık 1700 L). Asenapin, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (%95), albümin ve α 1-asit glikoprotein bunların arasındadır.

Biyotransformasyon:

Asenapin yoğun bir şekilde metabolize olur. Doğrudan glukuronidasyon (UGT1A4 aracılığıyla) ve sitokrom P450 (başlıca CYP1A2 olmak üzere, ayrıca 2D6 ve 3A4'ün katkılarıyla) aracılı oksidasyon ve demetilasyon, asenapin için başlıca metabolik yollardır. İnsanlarda radyo-etiketli asenapin ile yürütülen bir in vivo çalışmada, plazmada baskın durumda bulunan ilaç-ilişkili madde asenapin N⁺-glukuronid'dir; diğer maddeler, daha küçük miktarlarda N-desmetilasenapin, N-desmetilasenapin N-karbamoil glukuronid ve değişmemiş asenapinden oluşmuştur. SYCREST'in aktivitesi, esas olarak ana ilaçtan dolaydır.

Asenapin CYP2D6'nın zayıf bir inhibitörüdür. Asenapin insan hepatosit kültürlerinde CYP1A2 ya da CYP3A4 aktivitelerinde indüksiyona yol açmaz. Bu metabolik yolların bilinen inhibitörleri, indükleyicileri ya da substratları ile birlikte asenapin uygulaması, bir dizi ilaç etkileşim çalışmasında incelenmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Eliminasyon:

Asenapin klerens hızı yüksek bir ilaçtır, intravenöz uygulamadan sonra klerens hızı 52 L/saat'tir. Bir kütle balans çalışmasında, radyoaktif dozun büyük çoğunluğu idrardan (%50 civarı) ve feçesten (%40 civarı) geri kazanılmış, sadece çok küçük bir miktar (%5-16) feçeste değişmemiş ilaç şeklinde bulunmuştur. Başlangıçtaki daha hızlı bir dağılıma fazını izleyerek, asenapinin terminal yarı-ömrü yaklaşık 24 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Dozun günde iki kez 5 mg'dan 10 mg'a çıkarılması (iki katlık bir artış), hem sistemik maruz kalma boyutunda hem de maksimum konsantrasyonda, doğrusal olandan daha düşük (1.7 kat) artışlar ile sonuçlanır. C_{maks} ve EAA değerlerinin doz ile orantılı olandan daha düşük artış göstermesi, dilaltı uygulamadan sonra oral mukozadan emilim kapasitesindeki sınırlamalara bağlanabilir.

Günde iki kez doz uygulaması sırasında, kararlı durum koşullarına 3 gün içerisinde ulaşılır. Bütünüyle bakıldığında, asenapinin kararlı durum farmakokinetik özellikleri, tek doz farmakokinetik özelliklerine benzer niteliktedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Ergenler: Günde iki kez 5 mg doz düzeyinde, ergen hastalardaki (12-17 yaş) asenapin farmakokinetiği, erişkinlerde gözlenene benzerdir. Ergenlerde günde iki kez 10 mg dozu, günde iki kez 5 mg'a kıyasla, sistemik asenapin temasında artış ile sonuçlanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon: Yaşlı hastalarda sistemik asenapin teması, erişkinlerde olduğundan yaklaşık %30 daha yüksektir.

Cinsiyet:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, asenapin farmakokinetiğinde cinsiyete bağlı farklılıklar yönünde veri bulunmamıştır.

İrk:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, ırkın asenapin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamıştır.

Sigara:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, CYP1A2'yi indükleyen sigaranın, asenapinin temizlenmesi üzerinde etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Konuya özgü bir çalışmada, 5 mg'lık tek dilaltı doz uygulaması esnasında, eşzamanlı olarak sigara içilmesi, asenapin farmakokinetiğini etkilememiştir.

Böbrek yetmezliği:

Tek doz 5 mg asenapin uygulamasını izleyen asenapin farmakokinetiği, değişik derecelerde böbrek yetmezliği olan olgular ile böbrek işlevleri normal olan olgular arasında benzer niteliktedir.

Karaciğer yetmezliği:

Asenapin farmakokinetiği hafif (Child-Pugh A) ya da orta derecede (Child-Pugh B) karaciğer yetmezliği olan olgularda ve karaciğer fonksiyonları normal olan olgularda benzer niteliktedir. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan olgularda asenapin sistemik maruz kalma miktarında 7 katlık bir artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, klasik güvenlilik farmakolojisi çalışmaları temelinde, insanlar için özel bir tehlikeye işaret etmemektedir. Sıçanlar ve köpeklerdeki tekrarlı doz toksisite çalışmalarında esas olarak, sedasyon gibi doz kısıtlayıcı farmakolojik etkiler gösterilmiştir. Ayrıca meme bezlerinde prolaktin aracılı etkiler ve östrus siklusu bozuklukları gözlenmiştir. Köpeklerde yüksek oral dozlar hepatotoksosite ile sonuçlanmış, ancak bu durum kronik intravenöz uygulamadan sonra gözlenmemiştir. Asenapin melanin içeren dokulara karşı bir miktar afinite gösterir. Ancak in vitro incelendiğinde fototoksosite göstermemiştir. Ayrıca, kronik olarak asenapin verilen köpeklerin gözlerinde yapılan histopatolojik incelemelerde herhangi bir oküler toksisite belirtisi bulunmamıştır; bu durum fototoksik tehlike taşımadığının göstergesidir. Asenapin, yürütülen bir dizi testte genotoksik olmamıştır. Sıçanlar ve farelerdeki subkütan karsinogenesis çalışmaları, tümör insidanslarında artış gözlenmemiştir. Klinik dışı çalışmalardaki etkiler, sadece, maksimum insan temasından yeterince fazla olduğu kabul edilen sistemik temas düzeylerinde gözlenmiştir; bu durum klinik kullanımdaki önemin düşük olduğuna işaret etmektedir.

Asenapin sıçanlarda fertilitiyi bozmamış ve sıçan ve tavşanlarda teratojenik olmamıştır. Sıçan ve tavşanların kullanıldığı üreme toksikolojisi çalışmalarında embriyotoksisite saptanmıştır. Asenapin hafif maternal toksisiteye ve fetal iskelet gelişiminde hafif gecikmeye yol açmıştır. Gebe tavşanlara organogenez dönemi sırasında oral uygulamadan sonra, asenapin, yüksek doz düzeyi olan günde iki kez 15 mg.kg⁻¹ düzeyinde, vücut ağırlığını olumsuz etkilemiştir. Bu dozda, fetal vücut ağırlığı azalmıştır. Asenapin gebe tavşanlara intravenöz yoldan uygulandığında, embriyotoksisite bulguları gözlenmemiştir. Sıçanlarda organogenez esnasında ya da gebelik boyunca oral veya intravenöz uygulamayı izleyerek, embriyofetal toksisite (post-implantasyon kayıplarında artış, fetal vücut ağırlıklarında azalma, ve osifikasyonda gecikme) gözlenmiştir. Gebelik ve laktasyon boyunca tedavi edilen dişi sıçanların yavrularında neonatal mortalitede artış gözlenmiştir. Yürütülen bir nesiller arası çalışmada, asenapinin indüklediği peri ve post natal kayıplara, annelerin emzirme davranışlarındaki bozulmadan çok yavrulardaki hasarın yol açtığı sonucuna varılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin
Mannitol (E421).

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işık ve rutubetten korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister şeritleri. 20, 60 ve 100 tablet içeren kutularda.
Bütün ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Madde 4.2’ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lundbeck İlaç Tic. Ltd. Şti.
Rüzgarlıbahçe Mah. Cumhuriyet Cad. No:22
Gülsan Plaza 34829 Kavacık, İSTANBUL
Tel: 0216 538 96 00
Faks: 0216 425 46 35

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

135/45

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.01.2013
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ