

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 5 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 5 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Ronde, witte tot gebroken witte tabletten voor sublinguaal gebruik met de inscriptie '5' aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sycrest is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire stoornis type I bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van Sycrest als monotherapie is 5 mg tweemaal daags. Eén dosis dient 's ochtends te worden ingenomen en één dosis dient 's avonds te worden ingenomen. De dosis kan op basis van individuele klinische respons en tolerantie worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags, zie rubriek 5.1. Voor combinatietherapie wordt een startdosering van 5 mg tweemaal daags aangeraden. Afhankelijk van de klinische respons en tolerantie bij de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags.

Speciale populaties

Ouderen

Sycrest dient bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder. Beschikbare farmacokinetische gegevens zijn beschreven in rubriek 5.2.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. De mogelijkheid van verhoogde asenapineplasmaconcentraties kan niet worden uitgesloten bij sommige patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en voorzichtigheid wordt geadviseerd. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen. Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (leeftijd 10-17 jaar) met manische of gemengde episodes geassocieerd met bipolaire stoornis type 1, zijn een farmacokinetisch onderzoek en een kortdurend onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd. De veiligheid op lange termijn van Sycrest bij pediatrische patiënten is onderzocht in een 50 weken durende open-label, ongecontroleerde extensiestudie. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

De tablet dient pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moet worden ingenomen. De tablet mag alleen met droge handen worden vastgepakt. De tablet mag niet door de tabletverpakking worden gedrukt. De tabletverpakking mag niet worden kapot geknipt of gescheurd. Het gekleurde lipje dient te worden teruggepeld waarna de tablet er voorzichtig uitgehaald dient te worden. De tablet mag niet worden verpulverd.

Om optimale absorptie te garanderen moet de Sycrest tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong worden geplaatst en moet men deze volledig laten oplossen. De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen. Sycrest tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gekauwd of doorgeslikt. Na toediening dient gedurende 10 minuten niet te worden gegeten en gedronken. Sycrest moet als laatste worden ingenomen, wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling met Sycrest wordt niet geadviseerd voor patiënten, die deze toedieningsmethode niet kunnen opvolgen, omdat de biologische beschikbaarheid van asenapine na doorslikken laag is (< 2 % met een tabletformulering voor oraal gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose die worden behandeld met antipsychotica lopen een verhoogd risico op overlijden.

Sycrest is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met dementiegerelateerde psychose en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke patiëntengroep.

Maligne antipsychoticasyndroom

Bij gebruik van antipsychotica (waaronder asenapine) is melding gemaakt van het maligne antipsychoticasyndroom (NMS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, bewustzijnsveranderingen en verhoogde serumconcentraties creatinefosfokinase. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn.

Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die op NMS wijzen moet de behandeling met Sycrest worden stopgezet.

Insulten

Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van insulten gemeld tijdens behandeling met asenapine. Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een voorgeschiedenis van insulten hebben of die aandoeningen hebben die gepaard gaan met insulten.

Suicide

De mogelijkheid van een zelfmoordpoging is inherent aan psychotische ziekten en bipolaire stoornis. Zorgvuldige controle van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende de therapie.

Orthostatische hypotensie

Asenapine kan met name aan het begin van de behandeling orthostatische hypotensie en syncope induceren, wat waarschijnlijk te wijten is aan de $\alpha 1$ -adrenerge antagonistische eigenschappen. Met name oudere patiënten hebben een risico om orthostatische hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.8). Bij klinische onderzoeken zijn incidentele gevallen van syncope gemeld tijdens behandeling met Sycrest. Sycrest dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten en bij patiënten waarvan bekend is dat ze lijden aan een cardiovasculaire ziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsafwijkingen), cerebrovasculaire ziekte of aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Tardieve dyskinesie

Geneesmiddelen met een antagonistische werking op de dopaminereceptor zijn in verband gebracht met de inductie van tardieve dyskinesie, die wordt gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van tardieve dyskinesie gemeld tijdens behandeling met asenapine. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als zich bij een patiënt die Sycrest gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Hyperprolactinemie

Bij sommige patiënten die met Sycrest werden behandeld zijn verhoogde prolactinespiegels waargenomen. Bij klinische onderzoeken werden weinig bijwerkingen gemeld die gerelateerd waren aan abnormale prolactinespiegels.

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante verlenging van het QT-interval en asenapine. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sycrest wordt voorgeschreven bij patiënten waarvan bekend is dat ze een cardiovasculaire ziekte of een familiegeschiedenis van QT-verlenging hebben, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan verwacht wordt dat ze het QT-interval verlengen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Tijdens behandeling met asenapine is incidenteel melding gemaakt van hyperglykemie of exacerbatie van reeds bestaande diabetes. Het beoordelen van de relatie tussen het gebruik van atypische antipsychotica en glucose-afwijkingen wordt bemoeilijkt door de mogelijkheid van een verhoogd achtergrondrisico op diabetes mellitus bij patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis en de toenemende incidentie van diabetes mellitus in de algemene populatie. Bij diabetespatiënten en bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes mellitus is gepaste klinische controle aan te raden.

Dysfagie

Behandeling met antipsychotica is in verband gebracht met oesofageale dysmotiliteit en aspiratie. Bij met Sycrest behandelde patiënten zijn incidenteel gevallen van dysfagie gemeld.

Regeling van lichaamstemperatuur

Aan antipsychotica is toegeschreven dat ze het vermogen van het lichaam om de kerntemperatuur van het lichaam te verlagen, aantasten. Uit de klinische onderzoeken wordt geconcludeerd dat het gebruik van asenapine niet gepaard gaat met klinisch relevante ontregeling van de lichaamstemperatuur. Passende zorg wordt geadviseerd wanneer Sycrest wordt voorgeschreven aan patiënten, die condities zullen ervaren, die kunnen bijdragen aan een stijging van de centrale lichaamstemperatuur, bijv. zware training, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge werking of blootgesteld worden aan uitdroging.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling aan asenapine is 7 keer zo hoog bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij dergelijke patiënten.

Ziekte van Parkinson en dementie met Lewy-lichaampjes

Artsen moeten het risico afwegen tegen de voordelen wanneer zij Sycrest voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewy-lichaampjes (DLB), omdat beide groepen een verhoogd risico hebben op maligne antipsychoticasyndroom en ook een verhoogde gevoeligheid hebben voor antipsychotica. Manifestatie van deze verhoogde gevoeligheid kan inhouden: verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met frequent vallen, in aanvulling op extrapiramidale symptomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de primaire effecten van asenapine op het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.8) is voorzichtigheid geboden wanneer het middel in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden geen alcohol te gebruiken terwijl ze Sycrest gebruiken.

Potentieel van andere geneesmiddelen om Sycrest te beïnvloeden

Asenapine wordt voornamelijk geklaard via directe glucuronidering door UGT1A4 en oxidatief metabolisme door cytochroom P450 iso-enzymen (voornamelijk CYP1A2). Er is onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van remmers en een inductor van verschillende van deze enzymroutes op de farmacokinetiek van asenapine, met name van fluvoxamine (CYP1A2-remmer), paroxetine (CYP2D6-remmer), imipramine (CYP1A2/2C19/3A4-remmer), cimetidine (CYP3A4/2D6/1A2-remmer), carbamazepine (CYP3A4/1A2-inductor) en valproaat (UGT-remmer). Met uitzondering van fluvoxamine resulteerde geen van de reagerende geneesmiddelen in klinisch relevante wijzigingen in de farmacokinetiek van asenapine.

Tijdens toediening in combinatie met een enkele dosis asenapine 5 mg resulteerde fluvoxamine 25 mg tweemaal daags in een toename van 29 % in de AUC van asenapine. Naar verwachting zou de volledige therapeutische dosis van fluvoxamine een sterkere stijging van de plasmaconcentraties van asenapine teweegbrengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van asenapine en fluvoxamine.

Potentieel van Sycrest om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Vanwege het α 1-adrenerge antagonisme met een potentieel voor het induceren van orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4) kan Sycrest de effecten van bepaalde antihypertensiva versterken.

Asenapine kan het effect van levodopa en dopamine-agonisten antagoneren. Als deze combinatie nodig wordt geacht, dan dient de laagste effectieve dosis van elke behandeling te worden voorgeschreven.

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat asenapine een zwakke remmer is van CYP2D6. Klinische geneesmiddelinteractiestudies naar de effecten van CYP2D6-remming door asenapine leverden de volgende resultaten op:

- Na gelijktijdige toediening van dextromethorfan en asenapine bij gezonde proefpersonen werd de verhouding van dextrorfan/dextromethorfan (DX/DM) als marker van CYP2D6-activiteit gemeten. Behandeling met asenapine 5 mg tweemaal daags resulteerde in een fractionele afname van de DX/DM-ratio naar 0,43, wat indicatief is voor CYP2D6-remming. In hetzelfde onderzoek verlaagde behandeling met dagelijks 20 mg paroxetine de DX/DM-ratio naar 0,032.
- In een apart onderzoek had gelijktijdige toediening van een enkele dosis imipramine van 75 mg en een enkele dosis asenapine van 5 mg geen invloed op de plasmaconcentraties van de metaboliet desipramine (een CYP2D6-substraat).

- Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 20 mg paroxetine (een CYP2D6-substraat en -remmer) tijdens behandeling met 5 mg asenapine tweemaal daags bij 15 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een bijna 2-voudige toename van de blootstelling aan paroxetine.

In vivo-asenapine lijkt hooguit een zwakke remmer van CYP2D6 te zijn. Asenapine kan echter de remmende effecten van paroxetine op zijn eigen metabolisme versterken.

Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die zowel substraat als remmer van CYP2D6 zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Sycrest bij zwangere vrouwen. In dieronderzoeken was asenapine niet teratogeen. Bij dieronderzoeken zijn toxische effecten op de moeder en het embryo vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Sycrest), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis bij pasgeboren baby's. Pasgeboren baby's moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Sycrest mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met asenapine noodzakelijk maakt en alleen als het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Asenapine werd tijdens de lactatieperiode van ratten in de melk uitgescheiden. Het is niet bekend of asenapine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Sycrest.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen afname van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Asenapine kan slaperigheid en sedatie veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het rijden en het bedienen van machines, totdat ze vrij zeker zijn dat de Sycrest-therapie daar geen negatieve invloed op heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van asenapine gedurende klinische studies, waren somnolentie en angst. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld. Andere ernstige bijwerkingen worden uitgebreider beschreven in rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De incidentie van de bijwerkingen die worden geassocieerd met asenapinetherapie, is hieronder in tabelvorm weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik.

Alle bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename Toegenomen eetlust	Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Angst				
Zenuwstelselaandoeningen	Somnolentie	Dystonie Acathisie Dyskinesie Parkinsonisme Sedatie Duizeligheid Dysgeusie	Syncope Toeval Extrapiramidale stoornis Dysartrie Restless legs-syndroom	Neuroleptisch maligne syndroom	
Oogaandoeningen				Accommodatiestoornis	
Hartaandoeningen			Sinusbradycardie Bundeltakblok Verlengd QT-interval op ECG Sinustachycardie		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Longembolie	
Maagdarmstelselaandoeningen		Orale hypoesthesie Nausea Speekselhypersecretie	Gezwellen tong Dysfagie Glossodynie Orale paresthesie Orale slijmvlieslaesies (ulceraties, blaarvorming en ontsteking)		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanine-aminotransferase			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierrigiditeit		Rabdomyolyse	

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal geneesmiddel-ontwenning-verschijnsel (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie Amenorroe	Gynecomastie Galactorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In klinische onderzoeken was de incidentie van extrapiramidale symptomen bij patiënten, die werden behandeld met asenapine, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (15,4 % versus 11,0 %).

De kortdurende (6 weken) schizofrenie-onderzoeken wijzen op een dosis-/responsrelatie voor acathisie bij met asenapine behandelde patiënten en voor parkinsonisme was sprake van een stijgende trend bij hogere doses.

Gebaseerd op een kleine farmacokinetiekstudie, leken pediatrie patiënten gevoeliger te zijn voor dystonie bij de startdosering met asenapine wanneer het schema voor een geleidelijke dosistitratie niet werd gevolgd (zie rubriek 5.2). De incidentie van dystonie in klinische studies bij kinderen met gebruik van geleidelijke dosistitratie was vergelijkbaar met de incidentie van dystonie in studies bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de gecombineerde kortdurende en langdurende onderzoeken bij volwassenen naar schizofrenie en bipolaire manie was de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht bij asenapine 0,8 kg. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-schizofrenie-onderzoeken met flexibele dosering was 5,3 % voor asenapine vergeleken met 2,3 % voor placebo. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-bipolaire manie-onderzoeken was 6,5 % voor asenapine vergeleken met 0,6 % voor placebo.

In een 3 weken durende, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie naar werkzaamheid en veiligheid met een vaste dosis bij pediatrie patiënten van 10 t/m 17 jaar met bipolaire stoornis type I, was de gemiddelde gewichtsverandering tussen uitgangswaarde en eindpunt bij placebo en tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 5 mg en 10 mg, respectievelijk 0,48, 1,72, 1,62 en 1,44 kg. Het percentage patiënten met een klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename op dag 21 versus uitgangswaarde) bedroeg 14,1 % bij tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 8,9 % bij tweemaal daags asenapine 5 mg en 9,2 % bij tweemaal daags asenapine 10 mg, vergeleken met 1,1 % bij placebo. In de langetermijn-extensiestudie (50 weken), ervoeren in totaal 34,8 % van de patiënten een klinisch significante gewichtstoename ($\geq 7\%$ gewichtstoename bij het eindpunt). De totale gemiddelde (SD) gewichtstoename bij het eindpunt van de studie was 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische hypotensie

De incidentie van orthostatische hypotensie bij oudere proefpersonen was 4,1 % vergeleken met 0,3 % in de gecombineerde fase 2/3 onderzoekspopulaties.

Leverenzymen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminases, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) zijn vaak gezien, vooral bij vroege behandeling.

Andere bevindingen

Cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten, die werden behandeld met asenapine maar er is geen bewijs voor enige overmatige incidentie boven de normale verwachtingen voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar.

Asenapine heeft anesthesische eigenschappen. Orale hypo-esthesie en orale paresthesie kunnen direct na toediening optreden en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 uur.

Tijdens postmarketinggebruik zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die werden behandeld met asenapine, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, een gezwollen tong en keel (faryngeaal oedeem).

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrie bipolaire en schizofreniestudies waren vergelijkbaar met de bijwerkingen gezien in de volwassen bipolaire en schizofreniestudies.

De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$ en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) bij pediatrie patiënten met bipolaire stoornis type I waren somnolentie, sedatie, duizeligheid, dysgeusie, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, misselijkheid, toegenomen eetlust, vermoeidheid en gewichtstoename (zie *Gewichtstoename* hierboven).

De vaakst voorkomende bijwerkingen (bij $\geq 5\%$ van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) die gemeld zijn bij pediatrie schizofreniepatiënten waren somnolentie, sedatie, acathisie, duizeligheid en orale hypo-esthesie. De incidentie van patiënten met $\geq 7\%$ gewichtstoename (bij eindpunt versus uitgangswaarde) was statistisch significant hoger bij Sycrest 2,5 mg tweemaal daags (9,5 %) en Sycrest 5 mg tweemaal daags (13,1 %) vergeleken met placebo (3,1 %).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens het asenapineprogramma werden weinig gevallen van overdosering gemeld. De gemelde geschatte doses lagen tussen 15 en 400 mg. In de meeste gevallen was niet duidelijk of asenapine sublinguaal was ingenomen. Behandelingsgerelateerde ongewenste reacties omvatten agitatie en verwardheid, acathisie, orofaciale dystonie, sedatie en asymptomatische ECG-bevindingen (bradycardie, supraventriculaire complexen, intraventriculaire geleidingsvertraging).

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Sycrest. Er is geen specifiek antidotum voor Sycrest. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen. Om mogelijke aritmieën op te sporen is cardiovasculaire monitoring nodig en de behandeling van overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende therapie, handhaving van adequate luchtwegoxygenatie en -ventilatie, en behandeling van symptomen. Hypotensie en circulatiecollaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen (epinefrine en dopamine dienen niet te worden gebruikt, aangezien bètastimulatie hypotensie kan verergeren in het geval van door Sycrest geïnduceerde alfablokkade). In geval van ernstige extrapiramidale symptomen,

dienen anticholinergica te worden toegediend. Nauwlettend medisch toezicht en nauwlettende controle zijn nodig totdat de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, antipsychotica, ATC-code: N05AH05

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van asenapine is niet volledig begrepen. Op basis van de receptorfarmacologie wordt echter verondersteld dat de werkzaamheid van asenapine berust op een combinatie van antagonistische activiteit bij D2- en 5-HT_{2A}-receptoren. Activiteiten bij andere receptoren, bijv. 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃-, en α ₂-adrenerge receptoren, kunnen eveneens bijdragen aan de klinische effecten van asenapine.

Farmacodynamische effecten

Asenapine laat een hoge affiniteit zien voor serotonine 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₅-, 5-HT₆-, en 5-HT₇-receptoren, dopamine D₂-, D₃-, D₄-, en D₁-receptoren, α ₁- en α ₂-adrenerge receptoren, en histamine H₁-receptoren, en een matige affiniteit voor H₂-receptoren. In *in vitro*-assays werkt asenapine als een antagonist op deze receptoren. Asenapine heeft geen noemenswaardige affiniteit voor muscarine cholinerge-receptoren.

Klinische werkzaamheid

Klinische werkzaamheid bij bipolaire stoornis type I

De werkzaamheid van asenapine bij de behandeling van een DSM-IV manische of gemengde episode van een bipolaire stoornis type 1 met of zonder psychotische karakteristieken is beoordeeld in twee vergelijkbaar opgezette, 3 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, met flexibele dosering, placebo- en actief gecontroleerde (olanzapine) monotherapie-onderzoeken, onder respectievelijk 488 en 489 patiënten. Alle patiënten voldeden aan de diagnostische criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition' (DSM-IV) ten aanzien van de criteria voor bipolaire stoornis type I, huidige manische- (DSM-IV 296.4x), of gemengde-episoden (DSM-IV 296.6x) en bij screening en als uitgangswaarde hadden zij een score van ≥ 20 op de 'Young Mania Rating Scale' (Y-MRS). Patiënten met '*rapid cycling*' werden uitgesloten van deze studies. Asenapine liet een superieure werkzaamheid zien ten opzichte van placebo bij de reductie van manische symptomen gedurende 3 weken. Gebruikmakend van LOCF analyse zijn de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS als volgt: -11,5 [-13,0; -10,0] voor asenapine versus -7,8 [-10,0; -5,6] voor placebo en -10,8 [-12,3; -9,3] voor asenapine versus -5,5 [-7,5; -3,5] voor placebo.

Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien.

De patiënten die deelnamen aan de twee belangrijke 3 weken durende onderzoeken werden verder onderzocht gedurende een 9 weken durend verlengd onderzoek. In dit onderzoek werd aangetoond dat het effect tijdens de episode na 12 weken gerandomiseerde behandeling behouden bleef.

In een 3 weken durende, dubbelblinde, vaste dosering, parallelgroep, placebogecontroleerde studie bij patiënten met een bipolaire stoornis type I die een acute manische of gemengde episode doormaakten, met daarin 367 patiënten van wie 126 placebo, 122 tweemaal daags asenapine 5 mg en 119 tweemaal daags asenapine 10 mg kregen, werd de primaire werkzaamheidshypothese bevestigd. Beide doses asenapine (5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags) waren superieur aan placebo en lieten een statistisch significante verbetering zien in verandering van de Y-MRS totale score op dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo. Gebaseerd op een LOCF (last observation carried forward) analyse met alle behandelde patiënten, was het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten (Least Square) verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de

uitgangswaarde, tussen asenapine 5 mg tweemaal daags en placebo -3,1 punten (95 % BI [-5,7, -0,5]: p-waarde = 0,0183). Het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 10 mg tweemaal daags en placebo was -3,0 punten (95 % BI [-5,6, -0,4]: p-waarde = 0,0244). Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien. In deze gecontroleerde kortetermijnstudie met vaste dosering werd geen bewijs van extra voordeel gevonden voor 10 mg tweemaal daags vergeleken met 5 mg tweemaal daags.

Bij een 12 weken durend placebo-gecontroleerd onderzoek onder 326 patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis type I, met of zonder psychotische kenmerken, die deels niet reageerden op monotherapie met lithium of valproaat gedurende 2 weken bij therapeutische serumspiegels, resulteerde de toevoeging van asenapine als adjuvante therapie in superieure werkzaamheid t.o.v. monotherapie met lithium of valproaat in week 3 (gebruik makend van LOCF analyse waren de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS -10,3 [-11,9; -8,8] voor asenapine en -7,9 [-9,4; -6,4] voor placebo) en op week 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] voor asenapine en -9,3 [-11,8; -7,6] voor placebo) in de afname van manische symptomen.

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Sycrest werd onderzocht bij 403 pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I, die deelnamen aan een enkelvoudig, 3 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek, waarbij 302 patiënten een vaste dosis Sycrest kregen, variërend van 2,5 mg tot 10 mg tweemaal daags. Studieresultaten lieten bij alle drie de Sycrest-doses statistisch significante superioriteit zien in de verbetering van de totale score op de Young Mania Rating Scale (YMRS), gemeten als de verandering van uitgangswaarde tot dag 21, vergeleken met placebo. Langetermijnwerkzaamheid kon niet worden vastgesteld in een 50 weken durende, ongecontroleerde, open-label extensiestudie. De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische studies waren over het algemeen vergelijkbaar met die gezien in studies bij volwassenen. Echter, bijwerkingen van de behandeling die te maken hebben met gewichtstoename en het plasmalipidenprofiel leken groter dan die gezien in de studies bij volwassenen.

De werkzaamheid van Sycrest werd niet aangetoond in een 8 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met vaste dosis bij 306 adolescentie schizofreniepatiënten in de leeftijd van 12-17 jaar bij doses van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags.

Studies met Sycrest bij kinderen zijn uitgevoerd met ‘gearomatiseerde’ tabletten voor sublinguaal gebruik. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sycrest in een of meerdere subgroepen van pediatriche patiënten met bipolaire stoornis type I (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrich gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na sublinguale toediening wordt asenapine snel opgenomen en worden binnen 0,5 tot 1,5 uur maximale plasmaconcentraties bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine voor sublinguaal gebruik bij 5 mg is 35 %. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine na inslikken is laag (< 2 % bij een orale tabletformulering). De inname van water enkele (2 of 5) minuten na toediening van asenapine resulteerde in een (respectievelijk 19 % en 10 %) verminderde blootstelling aan asenapine. Daarom dient gedurende 10 minuten na toediening niet te worden gegeten of gedronken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Asenapine wordt snel gedistribueerd en heeft een groot distributievolume (circa 20-25 l/kg), wat wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. Asenapine wordt in hoge mate gebonden (95 %) aan plasma-eiwitten, waaronder albumine en α 1-zuurglycoproteïne.

Biotransformatie

Asenapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste metabole routes voor asenapine zijn directe glucuronidering (gemedieerd door UGT1A4) en door cytochroom P450 (voornamelijk CYP1A2, met een bijdrage van 2D6 en 3A4) gemedieerde oxidatie en demethylering. In een *in vivo*-onderzoek onder mensen met radioactief gelabelde asenapine, was de voornaamste geneesmiddelgerelateerde entiteit in plasma asenapine N⁺-glucuronide; andere entiteiten waren N-desmethylassenapine, N-desmethylassenapine N-carbamoyl glucuronide, en onveranderde asenapine in kleinere hoeveelheden. De activiteit van Sycrest is voornamelijk toe te schrijven aan de moederverbinding.

Asenapine is een zwakke remmer van CYP2D6. Asenapine veroorzaakt geen inductie van CYP1A2- of CYP3A4-activiteiten bij gekweekte menselijke hepatocyten. Gelijktijdige toediening van asenapine en bekende remmers, inductoren of substraten van deze metabole routes is onderzocht in een aantal studies naar geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Asenapine is een verbinding met een hoge klaring, met een klaring na intraveneuze toediening van 52 l/uur. Bij een massabalansonderzoek werd het merendeel van de radioactieve dosis teruggevonden in urine (ongeveer 50 %) en feces (ongeveer 40 %), waarbij slechts een kleine hoeveelheid werd uitgescheiden in de feces (5-16 %) als onveranderde verbinding. Na een eerste snellere distributiefase is de terminale halfwaardetijd van asenapine circa 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Verhoging van de dosis van 5 tot 10 mg tweemaal daags (een tweevoudige verhoging) resulteert in minder dan lineaire (1,7 keer) toename van zowel de mate van blootstelling als de maximale concentratie. De minder dan dosisproportionele toename van C_{max} en AUC kan worden toegeschreven aan beperkingen in de absorptiecapaciteit van het mondslijmvlies na sublinguale toediening.

Bij tweemaal daagse dosering wordt binnen 3 dagen 'steady state' bereikt. Over het geheel genomen is de steady-state-farmacokinetiek van asenapine vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij eenmalige dosering.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A) of matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) werd een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine na een enkele dosis van 5 mg asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een variërende mate van nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie.

Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Ouderen

Bij oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar) is de blootstelling aan asenapine circa 30 % hoger dan bij jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten)

In een farmacokinetiekstudie waarbij niet-gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt, is bij het dosisniveau van 5 mg tweemaal daags de farmacokinetiek van asenapine bij adolescente patiënten (12 t/m 17 jaar) vergelijkbaar met de bij volwassenen waargenomen farmacokinetiek. Bij adolescenten resulteerde de dosis van 10 mg tweemaal daags niet in verhoogde blootstelling in vergelijking met 5 mg tweemaal daags.

In een tweede farmacokinetiekstudie waarbij gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt resulteerde de 10 mg tweemaal daagse dosis bij pediatrische patiënten (10 t/m 17 jaar) in een bij benadering dosisproportionele toename van de asenapineblootstelling vergeleken met de 5 mg tweemaal daagse dosis.

Geslacht

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat er geen aanwijzingen zijn voor geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van asenapine.

Ras

Bij een populatie-farmacokinetische analyse werden geen klinisch relevante rasgerelateerde effecten op de farmacokinetiek van asenapine vastgesteld.

Roken

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat roken, wat CYP1A2 induceert, geen effect heeft op de klaring van asenapine. Bij een speciaal hiervoor opgezet onderzoek had gelijktijdig roken tijdens toediening van een enkele sublinguale dosis van 5 mg geen effect op de farmacokinetiek van asenapine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Toxiciteitsonderzoeken bij de rat en de hond met herhaalde dosering lieten voornamelijk dosisbeperkende farmacologische effecten zien, zoals sedatie. Verder werden door prolactine gemedieerde effecten op borstklieren en stoornissen in de oestruscyclus waargenomen. Bij honden resulteerden hoge orale doses in hepatotoxiciteit die niet werd waargenomen na chronische intraveneuze toediening. Asenapine vertoont enige affiniteit voor melanine-bevattende weefsels. Bij *in vitro*-onderzoek was echter geen sprake van fototoxiciteit. Daarnaast bracht histopathologisch onderzoek van de ogen van honden die chronisch met asenapine waren behandeld geen tekenen van oculaire toxiciteit aan het licht, wat de afwezigheid van fototoxisch risico bevestigt. Asenapine bleek bij een reeks van testen niet genotoxisch te zijn. Bij subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd geen verhoogde tumorincidentie waargenomen. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Asenapine leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Bij reproductietoxicologische onderzoeken met ratten en konijnen werd embryotoxiciteit geconstateerd. Asenapine veroorzaakte lichte maternale toxiciteit en enige vertraging van de foetale skeletontwikkeling. Na orale toediening bij zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese, had asenapine een negatief effect op het lichaamsgewicht bij de hoge dosis van 15 mg.kg⁻¹ tweemaal daags. Bij deze dosis nam het foetale lichaamsgewicht af. Toen asenapine intraveneus bij zwangere konijnen werd toegediend, werden geen tekenen van embryotoxiciteit waargenomen. Bij ratten werd embryofoetale toxiciteit (toegenomen verlies na innesteling, afgenomen foetaal gewicht en vertraagde botvorming) waargenomen na orale of intraveneuze toediening tijdens organogenese of gedurende de gehele dracht. Onder de nakomelingen van vrouwtjesratten die tijdens zwangerschap en lactatie waren behandeld werd een verhoogde neonatale mortaliteit waargenomen. Uit een kruisvoedingsstudie werd geconcludeerd dat door asenapine geïnduceerde peri- en postnatale verliezen worden veroorzaakt door verzwakking van de jongen in plaats van door gewijzigd zooggedrag van de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Afpeelbare aluminium/aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 20, 60 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik per doosje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2010
Datum van laatste verlenging: 05 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sycrest 10 mg tabletten voor sublinguaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet voor sublinguaal gebruik bevat 10 mg asenapine (in de vorm van maleaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet voor sublinguaal gebruik

Ronde, witte tot gebroken witte tabletten voor sublinguaal gebruik met de inscriptie '10' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sycrest is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire stoornis type I bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen startdosering van Sycrest als monotherapie is 5 mg tweemaal daags. Eén dosis dient 's ochtends te worden ingenomen en één dosis dient 's avonds te worden ingenomen. De dosis kan op basis van individuele klinische respons en tolerantie worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags, zie rubriek 5.1. Voor combinatietherapie wordt een startdosering van 5 mg tweemaal daags aangeraden. Afhankelijk van de klinische respons en tolerantie bij de individuele patiënt kan de dosis worden verhoogd naar 10 mg tweemaal daags.

Speciale populaties

Ouderen

Sycrest dient bij ouderen met voorzichtigheid te worden gebruikt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid bij patiënten van 65 jaar en ouder. Beschikbare farmacokinetische gegevens zijn beschreven in rubriek 5.2.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis hoeft de dosering niet te worden aangepast. De mogelijkheid van verhoogde asenapineplasmaconcentraties kan niet worden uitgesloten bij sommige patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en voorzichtigheid wordt geadviseerd. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) is een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen. Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische patiënten (leeftijd 10-17 jaar) met manische of gemengde episodes geassocieerd met bipolaire stoornis type 1, zijn een farmacokinetisch onderzoek en een kortdurend onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid uitgevoerd. De veiligheid op lange termijn van Sycrest bij pediatrische patiënten is onderzocht in een 50 weken durende open-label, ongecontroleerde extensiestudie. De op dit moment beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

De tablet dient pas uit de blisterverpakking te worden gehaald op het moment dat deze moet worden ingenomen. De tablet mag alleen met droge handen worden vastgepakt. De tablet mag niet door de tabletverpakking worden gedrukt. De tabletverpakking mag niet worden kapot geknipt of gescheurd. Het gekleurde lipje dient te worden teruggepeld waarna de tablet er voorzichtig uitgehaald dient te worden. De tablet mag niet worden verpulverd.

Om optimale absorptie te garanderen moet de Sycrest tablet voor sublinguaal gebruik onder de tong worden geplaatst en moet men deze volledig laten oplossen. De tablet zal binnen een paar seconden in het speeksel oplossen. Sycrest tabletten voor sublinguaal gebruik mogen niet worden gekauwd of doorslikt. Na toediening dient gedurende 10 minuten niet te worden gegeten en gedronken. Sycrest moet als laatste worden ingenomen, wanneer gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen.

Behandeling met Sycrest wordt niet geadviseerd voor patiënten, die deze toedieningsmethode niet kunnen opvolgen, omdat de biologische beschikbaarheid van asenapine na doorslikken laag is (< 2 % met een tabletformulering voor oraal gebruik).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose die worden behandeld met antipsychotica lopen een verhoogd risico op overlijden.

Sycrest is niet goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met dementiegerelateerde psychose en wordt niet aanbevolen voor gebruik in deze specifieke patiëntengroep.

Maligne antipsychoticasyndroom

Bij gebruik van antipsychotica (waaronder asenapine) is melding gemaakt van het maligne antipsychoticasyndroom (NMS), dat wordt gekenmerkt door hyperthermie, spierstijfheid, autonome instabiliteit, bewustzijnsveranderingen en verhoogde serumconcentraties creatinefosfokinase. Andere klinische tekenen kunnen myoglobulinurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen zijn.

Als een patiënt tekenen en symptomen ontwikkelt die op NMS wijzen moet de behandeling met Sycrest worden stopgezet.

Insulten

Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van insulten gemeld tijdens behandeling met asenapine. Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een voorgeschiedenis van insulten hebben of die aandoeningen hebben die gepaard gaan met insulten.

Suicide

De mogelijkheid van een zelfmoordpoging is inherent aan psychotische ziekten en bipolaire stoornis. Zorgvuldige controle van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende de therapie.

Orthostatische hypotensie

Asenapine kan met name aan het begin van de behandeling orthostatische hypotensie en syncope induceren, wat waarschijnlijk te wijten is aan de $\alpha 1$ -adrenerge antagonistische eigenschappen. Met name oudere patiënten hebben een risico om orthostatische hypotensie te krijgen (zie rubriek 4.8). Bij klinische onderzoeken zijn incidentele gevallen van syncope gemeld tijdens behandeling met Sycrest. Sycrest dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten en bij patiënten waarvan bekend is dat ze lijden aan een cardiovasculaire ziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct of ischemie, geleidingsafwijkingen), cerebrovasculaire ziekte of aandoeningen die de patiënt vatbaar maken voor hypotensie (bijv. dehydratie en hypovolemie).

Tardieve dyskinesie

Geneesmiddelen met een antagonistische werking op de dopaminereceptor zijn in verband gebracht met de inductie van tardieve dyskinesie, die wordt gekenmerkt door ritmische, onwillekeurige bewegingen, voornamelijk van de tong en/of het gezicht. Bij klinische onderzoeken zijn soms gevallen van tardieve dyskinesie gemeld tijdens behandeling met asenapine. Het optreden van extrapiramidale symptomen is een risicofactor voor tardieve dyskinesie. Als zich bij een patiënt die Sycrest gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie voordoen, dient stopzetting van de behandeling te worden overwogen.

Hyperprolactinemie

Bij sommige patiënten die met Sycrest werden behandeld zijn verhoogde prolactinespiegels waargenomen. Bij klinische onderzoeken werden weinig bijwerkingen gemeld die gerelateerd waren aan abnormale prolactinespiegels.

QT-interval

Er lijkt geen verband te bestaan tussen klinisch relevante verlenging van het QT-interval en asenapine. Voorzichtigheid is geboden wanneer Sycrest wordt voorgeschreven bij patiënten waarvan bekend is dat ze een cardiovasculaire ziekte of een familiegeschiedenis van QT-verlenging hebben, en bij gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen waarvan verwacht wordt dat ze het QT-interval verlengen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Tijdens behandeling met asenapine is incidenteel melding gemaakt van hyperglykemie of exacerbatie van reeds bestaande diabetes. Het beoordelen van de relatie tussen het gebruik van atypische antipsychotica en glucose-afwijkingen wordt bemoeilijkt door de mogelijkheid van een verhoogd achtergrondrisico op diabetes mellitus bij patiënten met schizofrenie of een bipolaire stoornis en de toenemende incidentie van diabetes mellitus in de algemene populatie. Bij diabetespatiënten en bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van diabetes mellitus is gepaste klinische controle aan te raden.

Dysfagie

Behandeling met antipsychotica is in verband gebracht met oesofageale dysmotiliteit en aspiratie. Bij met Sycrest behandelde patiënten zijn incidenteel gevallen van dysfagie gemeld.

Regeling van lichaamstemperatuur

Aan antipsychotica is toegeschreven dat ze het vermogen van het lichaam om de kerntemperatuur van het lichaam te verlagen, aantasten. Uit de klinische onderzoeken wordt geconcludeerd dat het gebruik van asenapine niet gepaard gaat met klinisch relevante ontregeling van de lichaamstemperatuur. Passende zorg wordt geadviseerd wanneer Sycrest wordt voorgeschreven aan patiënten, die condities zullen ervaren, die kunnen bijdragen aan een stijging van de centrale lichaamstemperatuur, bijv. zware training, blootstelling aan extreme hitte, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met anticholinerge werking of blootgesteld worden aan uitdroging.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis

De blootstelling aan asenapine is 7 keer zo hoog bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C). Daarom wordt Sycrest niet aangeraden bij dergelijke patiënten.

Ziekte van Parkinson en dementie met Lewy-lichaampjes

Artsen moeten het risico afwegen tegen de voordelen wanneer zij Sycrest voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson of dementie met Lewy-lichaampjes (DLB), omdat beide groepen een verhoogd risico hebben op maligne antipsychoticasyndroom en ook een verhoogde gevoeligheid hebben voor antipsychotica. Manifestatie van deze verhoogde gevoeligheid kan inhouden: verwardheid, verminderd bewustzijn, instabiele houding met frequent vallen, in aanvulling op extrapiramidale symptomen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gezien de primaire effecten van asenapine op het centrale zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.8) is voorzichtigheid geboden wanneer het middel in combinatie met andere centraal werkende geneesmiddelen wordt gebruikt. Patiënten moet worden aangeraden geen alcohol te gebruiken terwijl ze Sycrest gebruiken.

Potentieel van andere geneesmiddelen om Sycrest te beïnvloeden

Asenapine wordt voornamelijk geklaard via directe glucuronidering door UGT1A4 en oxidatief metabolisme door cytochroom P450 iso-enzymen (voornamelijk CYP1A2). Er is onderzoek gedaan naar de mogelijke effecten van remmers en een inductor van verschillende van deze enzymroutes op de farmacokinetiek van asenapine, met name van fluvoxamine (CYP1A2-remmer), paroxetine (CYP2D6-remmer), imipramine (CYP1A2/2C19/3A4-remmer), cimetidine (CYP3A4/2D6/1A2-remmer), carbamazepine (CYP3A4/1A2-inductor) en valproaat (UGT-remmer). Met uitzondering van fluvoxamine resulteerde geen van de reagerende geneesmiddelen in klinisch relevante wijzigingen in de farmacokinetiek van asenapine.

Tijdens toediening in combinatie met een enkele dosis asenapine 5 mg resulteerde fluvoxamine 25 mg tweemaal daags in een toename van 29 % in de AUC van asenapine. Naar verwachting zou de volledige therapeutische dosis van fluvoxamine een sterkere stijging van de plasmaconcentraties van asenapine teweegbrengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van asenapine en fluvoxamine.

Potentieel van Sycrest om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

Vanwege het α 1-adrenerge antagonisme met een potentieel voor het induceren van orthostatische hypotensie (zie rubriek 4.4) kan Sycrest de effecten van bepaalde antihypertensiva versterken.

Asenapine kan het effect van levodopa en dopamine-agonisten antagoneren. Als deze combinatie nodig wordt geacht, dan dient de laagste effectieve dosis van elke behandeling te worden voorgeschreven.

In vitro-onderzoeken wijzen erop dat asenapine een zwakke remmer is van CYP2D6. Klinische geneesmiddelinteractiestudies naar de effecten van CYP2D6-remming door asenapine leverden de volgende resultaten op:

- Na gelijktijdige toediening van dextromethorfan en asenapine bij gezonde proefpersonen werd de verhouding van dextrorfan/dextromethorfan (DX/DM) als marker van CYP2D6-activiteit gemeten. Behandeling met asenapine 5 mg tweemaal daags resulteerde in een fractionele afname van de DX/DM-ratio naar 0,43, wat indicatief is voor CYP2D6-remming. In hetzelfde onderzoek verlaagde behandeling met dagelijks 20 mg paroxetine de DX/DM-ratio naar 0,032.
- In een apart onderzoek had gelijktijdige toediening van een enkele dosis imipramine van 75 mg en een enkele dosis asenapine van 5 mg geen invloed op de plasmaconcentraties van de metaboliet desipramine (een CYP2D6-substraat).

- Gelijktijdige toediening van een enkele dosis van 20 mg paroxetine (een CYP2D6-substraat en -remmer) tijdens behandeling met 5 mg asenapine tweemaal daags bij 15 gezonde mannelijke proefpersonen resulteerde in een bijna 2-voudige toename van de blootstelling aan paroxetine.

In vivo-asenapine lijkt hooguit een zwakke remmer van CYP2D6 te zijn. Asenapine kan echter de remmende effecten van paroxetine op zijn eigen metabolisme versterken.

Daarom dient Sycrest met voorzichtigheid te worden toegediend in combinatie met geneesmiddelen die zowel substraat als remmer van CYP2D6 zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn niet voldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van Sycrest bij zwangere vrouwen. In dieronderzoeken was asenapine niet teratogeen. Bij dieronderzoeken zijn toxische effecten op de moeder en het embryo vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder Sycrest), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis bij pasgeboren baby's. Pasgeboren baby's moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd.

Sycrest mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met asenapine noodzakelijk maakt en alleen als het mogelijke voordeel groter is dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Asenapine werd tijdens de lactatieperiode van ratten in de melk uitgescheiden. Het is niet bekend of asenapine/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Sycrest.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische onderzoeken is geen afname van de vruchtbaarheid waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Asenapine kan slaperigheid en sedatie veroorzaken. Daarom moeten patiënten worden gewaarschuwd voor het rijden en het bedienen van machines, totdat ze vrij zeker zijn dat de Sycrest-therapie daar geen negatieve invloed op heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerkingen die worden geassocieerd met het gebruik van asenapine gedurende klinische studies, waren somnolentie en angst. Ernstige overgevoeligheidsreacties zijn gemeld. Andere ernstige bijwerkingen worden uitgebreider beschreven in rubriek 4.4.

Tabel met bijwerkingen

De incidentie van de bijwerkingen die worden geassocieerd met asenapinetherapie, is hieronder in tabelvorm weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of postmarketinggebruik.

Alle bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Neutropenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reacties		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gewichtstoename Toegenomen eetlust	Hyperglykemie		
Psychische stoornissen	Angst				
Zenuwstelsel-aandoeningen	Somnolentie	Dystonie Acathisie Dyskinesie Parkinsonisme Sedatie Duizeligheid Dysgeusie	Syncope Toeval Extrapiramidale stoornis Dysartrie Restless legs-syndroom	Neuroleptisch maligne syndroom	
Oogaandoeningen				Accommodatie stoornis	
Hartaandoeningen			Sinusbradycardie Bundeltakblok Verlengd QT-interval op ECG Sinustachycardie		
Bloedvataandoeningen			Orthostatische hypotensie Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Longembolie	
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Orale hypoesthesie Nausea Speekselhypersecretie	Gezwellen tong Dysfagie Glossodyn timer Orale paresthesie Orale slijmvlieslaesies (ulceraties, blaarvorming en ontsteking)		
Lever- en galaandoeningen		Verhoogd alanineamino-transferase			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierrigiditeit		Rabdomyolyse	

Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium					Neonataal geneesmiddel-ontwenning-verschijnsel (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Seksuele disfunctie Amenorroe	Gynecomastie Galactorroe	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatss toornissen		Vermoeidheid			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In klinische onderzoeken was de incidentie van extrapiramidale symptomen bij patiënten, die werden behandeld met asenapine, hoger dan bij patiënten die werden behandeld met placebo (15,4 % versus 11,0 %).

De kortdurende (6 weken) schizofrenie-onderzoeken wijzen op een dosis-/responsrelatie voor acathisie bij met asenapine behandelde patiënten en voor parkinsonisme was sprake van een stijgende trend bij hogere doses.

Gebaseerd op een kleine farmacokinetiekstudie, leken pediatrie patiënten gevoeliger te zijn voor dystonie bij de startdosering met asenapine wanneer het schema voor een geleidelijke dosistitratie niet werd gevolgd (zie rubriek 5.2). De incidentie van dystonie in klinische studies bij kinderen met gebruik van geleidelijke dosistitratie was vergelijkbaar met de incidentie van dystonie in studies bij volwassenen.

Gewichtstoename

In de gecombineerde kortdurende en langdurende onderzoeken bij volwassenen naar schizofrenie en bipolaire manie was de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht bij asenapine 0,8 kg. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-schizofrenie-onderzoeken met flexibele dosering was 5,3 % voor asenapine vergeleken met 2,3 % voor placebo. Het percentage patiënten met klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt versus uitgangswaarde) in de kortetermijn-bipolaire manie-onderzoeken was 6,5 % voor asenapine vergeleken met 0,6 % voor placebo.

In een 3 weken durende, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie naar werkzaamheid en veiligheid met een vaste dosis bij pediatrie patiënten van 10 t/m 17 jaar met bipolaire stoornis type I, was de gemiddelde gewichtsverandering tussen uitgangswaarde en eindpunt bij placebo en tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 5 mg en 10 mg, respectievelijk 0,48, 1,72, 1,62 en 1,44 kg. Het percentage patiënten met een klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename op dag 21 versus uitgangswaarde) bedroeg 14,1 % bij tweemaal daags asenapine 2,5 mg, 8,9 % bij tweemaal daags asenapine 5 mg en 9,2 % bij tweemaal daags asenapine 10 mg, vergeleken met 1,1 % bij placebo. In de langetermijn-extensiestudie (50 weken), ervoeren in totaal 34,8 % van de patiënten een klinisch significante gewichtstoename (≥ 7 % gewichtstoename bij het eindpunt). De totale gemiddelde (SD) gewichtstoename bij het eindpunt van de studie was 3,5 (5,76) kg.

Orthostatische hypotensie

De incidentie van orthostatische hypotensie bij oudere proefpersonen was 4,1 % vergeleken met 0,3 % in de gecombineerde fase 2/3 onderzoekspopulaties.

Leverenzymen

Voorbijgaande, asymptomatische verhogingen van levertransaminases, alaninetransferase (ALAT), aspartaattransferase (ASAT) zijn vaak gezien, vooral bij vroege behandeling.

Andere bevindingen

Cerebrovasculaire gebeurtenissen zijn gemeld bij patiënten, die werden behandeld met asenapine maar er is geen bewijs voor enige overmatige incidentie boven de normale verwachtingen voor volwassenen tussen de 18 en 65 jaar.

Asenapine heeft anesthesische eigenschappen. Orale hypo-esthesie en orale paresthesie kunnen direct na toediening optreden en verdwijnen gewoonlijk binnen 1 uur.

Tijdens postmarketinggebruik zijn ernstige overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die werden behandeld met asenapine, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties, angio-oedeem, een gezwollen tong en keel (faryngeaal oedeem).

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrie bipolaire en schizofreniestudies waren vergelijkbaar met de bijwerkingen gezien in de volwassen bipolaire en schizofreniestudies. De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 5\%$ en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) bij pediatrie patiënten met bipolaire stoornis type I waren somnolentie, sedatie, duizeligheid, dysgeusie, orale hypo-esthesie, orale paresthesie, misselijkheid, toegenomen eetlust, vermoeidheid en gewichtstoename (zie *Gewichtstoename* hierboven).

De vaakst voorkomende bijwerkingen (bij $\geq 5\%$ van de patiënten en minstens tweemaal zo vaak als bij placebo) die gemeld zijn bij pediatrie schizofreniepatiënten waren somnolentie, sedatie, acathisie, duizeligheid en orale hypo-esthesie. De incidentie van patiënten met $\geq 7\%$ gewichtstoename (bij eindpunt versus uitgangswaarde) was statistisch significant hoger bij Sycrest 2,5 mg tweemaal daags (9,5 %) en Sycrest 5 mg tweemaal daags (13,1 %) vergeleken met placebo (3,1 %).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens het asenapineprogramma werden weinig gevallen van overdosering gemeld. De gemelde geschatte doses lagen tussen 15 en 400 mg. In de meeste gevallen was niet duidelijk of asenapine sublinguaal was ingenomen. Behandelingsgerelateerde ongewenste reacties omvatten agitatie en verwardheid, acathisie, orofaciale dystonie, sedatie en asymptomatische ECG-bevindingen (bradycardie, supraventriculaire complexen, intraventriculaire geleidingsvertraging).

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met Sycrest. Er is geen specifiek antidotum voor Sycrest. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke betrokkenheid van meerdere geneesmiddelen. Om mogelijke aritmieën op te sporen is cardiovasculaire monitoring nodig en de behandeling van overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende therapie, handhaving van adequate luchtwegoxygenatie en -ventilatie, en behandeling van symptomen. Hypotensie en circulatiecollaps dienen te worden behandeld met gepaste maatregelen, zoals intraveneuze vloeistoffen en/of sympathicomimetische middelen (epinefrine en dopamine dienen niet te worden gebruikt, aangezien bètastimulatie hypotensie kan verergeren in het geval van door Sycrest geïnduceerde alfablokkade). In geval van ernstige extrapiramidale symptomen, dienen anticholinergica te worden toegediend. Nauwlettend medisch toezicht en nauwlettende controle zijn nodig totdat de patiënt herstelt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, antipsychotica, ATC-code: N05AH05

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van asenapine is niet volledig begrepen. Op basis van de receptorfarmacologie wordt echter verondersteld dat de werkzaamheid van asenapine berust op een combinatie van antagonistische activiteit bij D2- en 5-HT_{2A}-receptoren. Activiteiten bij andere receptoren, bijv. 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₆-, 5-HT₇-, D₃-, en α ₂-adrenerge receptoren, kunnen eveneens bijdragen aan de klinische effecten van asenapine.

Farmacodynamische effecten

Asenapine laat een hoge affiniteit zien voor serotonine 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1B}-, 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₅-, 5-HT₆-, en 5-HT₇- receptoren, dopamine D₂-, D₃-, D₄-, en D₁- receptoren, α ₁- en α ₂-adrenerge receptoren, en histamine H₁- receptoren, en een matige affiniteit voor H₂- receptoren. In *in vitro*-assays werkt asenapine als een antagonist op deze receptoren. Asenapine heeft geen noemenswaardige affiniteit voor muscarine cholinerge receptoren.

Klinische werkzaamheid

Klinische werkzaamheid bij bipolaire stoornis type I

De werkzaamheid van asenapine bij de behandeling van een DSM-IV manische of gemengde episode van een bipolaire stoornis type 1 met of zonder psychotische karakteristieken is beoordeeld in twee vergelijkbaar opgezette, 3 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, met flexibele dosering, placebo- en actiefgecontroleerde (olanzapine) monotherapie-onderzoeken, onder respectievelijk 488 en 489 patiënten. Alle patiënten voldeden aan de diagnostische criteria van de 'Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition' (DSM-IV) ten aanzien van de criteria voor bipolaire stoornis type I, huidige manische- (DSM-IV 296.4x), of gemengde-episoden (DSM-IV 296.6x) en bij screening en als uitgangswaarde hadden zij een score van ≥ 20 op de 'Young Mania Rating Scale' (Y-MRS). Patiënten met '*rapid cycling*' werden uitgesloten van deze studies. Asenapine liet een superieure werkzaamheid zien ten opzichte van placebo bij de reductie van manische symptomen gedurende 3 weken. Gebruikmakend van LOCF analyse zijn de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS als volgt: -11,5 [-13,0; -10,0] voor asenapine versus -7,8 [-10,0; -5,6] voor placebo en -10,8 [-12,3; -9,3] voor asenapine versus -5,5 [-7,5; -3,5] voor placebo.

Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien.

De patiënten die deelnamen aan de twee belangrijke 3 weken durende onderzoeken werden verder onderzocht gedurende een 9 weken durend verlengd onderzoek. In dit onderzoek werd aangetoond dat het effect tijdens de episode na 12 weken gerandomiseerde behandeling behouden bleef.

In een 3 weken durende, dubbelblinde, vaste dosering, parallelgroep, placebogecontroleerde studie bij patiënten met een bipolaire stoornis type I die een acute manische of gemengde episode doormaakten, met daarin 367 patiënten van wie 126 placebo, 122 tweemaal daags asenapine 5 mg en 119 tweemaal daags asenapine 10 mg kregen, werd de primaire werkzaamheidshypothese bevestigd. Beide doses asenapine (5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags) waren superieur aan placebo en lieten een statistisch significante verbetering zien in verandering van de Y-MRS totale score op dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, vergeleken met placebo. Gebaseerd op een LOCF (last observation carried forward) analyse met alle behandelde patiënten, was het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten (Least Square) verandering van de Y-MRS totale score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 5 mg tweemaal daags en placebo -3,1 punten (95 % BI [-5,7 , -0,5]; p-waarde = 0,0183). Het verschil in gemiddelde kleinste kwadraten verandering van de Y-MRS totale

score van dag 21 ten opzichte van de uitgangswaarde, tussen asenapine 10 mg tweemaal daags en placebo was -3,0 punten (95 % BI [-5,6 , -0,4]; p-waarde = 0,0244). Een statistisch significant verschil tussen asenapine en placebo werd al op dag 2 gezien. In deze gecontroleerde kortetermijnstudie met vaste dosering werd geen bewijs van extra voordeel gevonden voor 10 mg tweemaal daags vergeleken met 5 mg tweemaal daags.

Bij een 12 weken durend placebo-gecontroleerd onderzoek onder 326 patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire stoornis type I, met of zonder psychotische kenmerken, die deels niet reageerden op monotherapie met lithium of valproaat gedurende 2 weken bij therapeutische serumspiegels, resulteerde de toevoeging van asenapine als adjuvante therapie in superieure werkzaamheid t.o.v. monotherapie met lithium of valproaat in week 3 (gebruik makend van LOCF analyse waren de puntschattingen [95 % betrouwbaarheidsinterval] voor de verandering van uitgangswaarde tot eindpunt in YMRS -10,3 [-11,9; -8,8] voor asenapine en -7,9 [-9,4; -6,4] voor placebo) en op week 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] voor asenapine en -9,3 [-11,8; -7,6] voor placebo) in de afname van manische symptomen.

Pediatrische patiënten

Asenapine is niet geïndiceerd voor de behandeling van kinderen en adolescenten tot 18 jaar (zie rubriek 4.2).

De veiligheid en werkzaamheid van Sycrest werd onderzocht bij 403 pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I, die deelnamen aan een enkelvoudig, 3 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek, waarbij 302 patiënten een vaste dosis Sycrest kregen, variërend van 2,5 mg tot 10 mg tweemaal daags. Studieresultaten lieten bij alle drie de Sycrest-doses statistisch significante superioriteit zien in de verbetering van de totale score op de Young Mania Rating Scale (YMRS), gemeten als de verandering van uitgangswaarde tot dag 21, vergeleken met placebo. Langetermijnwerkzaamheid kon niet worden vastgesteld in een 50 weken durende, ongecontroleerde, open-label extensiestudie. De klinisch relevante bijwerkingen geïdentificeerd in de pediatrische studies waren over het algemeen vergelijkbaar met die gezien in studies bij volwassenen. Echter, bijwerkingen van de behandeling die te maken hebben met gewichtstoename en het plasmalipidenprofiel leken groter dan die gezien in de studies bij volwassenen.

De werkzaamheid van Sycrest werd niet aangetoond in een 8 weken durend, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met vaste dosis bij 306 adolescente schizofreniepatiënten in de leeftijd van 12-17 jaar bij doses van 2,5 mg en 5 mg tweemaal daags.

Studies met Sycrest bij kinderen zijn uitgevoerd met ‘gearomatiseerde’ tabletten voor sublinguaal gebruik. Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Sycrest in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met bipolaire stoornis type I (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na sublinguale toediening wordt asenapine snel opgenomen en worden binnen 0,5 tot 1,5 uur maximale plasmaconcentraties bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine voor sublinguaal gebruik bij 5 mg is 35 %. De absolute biologische beschikbaarheid van asenapine na inslikken is laag (< 2 % bij een orale tabletformulering). De inname van water enkele (2 of 5) minuten na toediening van asenapine resulteerde in een (respectievelijk 19 % en 10 %) verminderde blootstelling aan asenapine. Daarom dient gedurende 10 minuten na toediening niet te worden gegeten of gedronken (zie rubriek 4.2).

Distributie

Asenapine wordt snel gedistribueerd en heeft een groot distributievolume (circa 20-25 l/kg), wat wijst op uitgebreide extravasculaire distributie. Asenapine wordt in hoge mate gebonden (95 %) aan plasma-eiwitten, waaronder albumine en α 1-zuurglycoproteïne.

Biotransformatie

Asenapine wordt uitgebreid gemetaboliseerd. De voornaamste metabole routes voor asenapine zijn directe glucuronidering (gemedieerd door UGT1A4) en door cytochroom P450 (voornamelijk CYP1A2, met een bijdrage van 2D6 en 3A4) gemedieerde oxidatie en demethylering. In een *in vivo*-onderzoek onder mensen met radioactief gelabelde asenapine, was de voornaamste geneesmiddelgerelateerde entiteit in plasma asenapine N⁺-glucuronide; andere entiteiten waren N-desmethylassenapine, N-desmethylassenapine N-carbamoyl glucuronide, en onveranderde asenapine in kleinere hoeveelheden. De activiteit van Sycrest is voornamelijk toe te schrijven aan de moederverbinding.

Asenapine is een zwakke remmer van CYP2D6. Asenapine veroorzaakt geen inductie van CYP1A2- of CYP3A4-activiteiten bij gekweekte menselijke hepatocyten. Gelijktijdige toediening van asenapine en bekende remmers, inductoren of substraten van deze metabole routes is onderzocht in een aantal studies naar geneesmiddelinteracties (zie rubriek 4.5).

Eliminatie

Asenapine is een verbinding met een hoge klaring, met een klaring na intraveneuze toediening van 52 l/uur. Bij een massabalansonderzoek werd het merendeel van de radioactieve dosis teruggevonden in urine (ongeveer 50 %) en feces (ongeveer 40 %), waarbij slechts een kleine hoeveelheid werd uitgescheiden in de feces (5-16 %) als onveranderde verbinding. Na een eerste snellere distributiefase is de terminale halfwaardetijd van asenapine circa 24 uur.

Lineariteit/non-lineariteit

Verhoging van de dosis van 5 tot 10 mg tweemaal daags (een tweevoudige verhoging) resulteert in minder dan lineaire (1,7 keer) toename van zowel de mate van blootstelling als de maximale concentratie. De minder dan dosisproportionele toename van C_{max} en AUC kan worden toegeschreven aan beperkingen in de absorptiecapaciteit van het mondslijmvlies na sublinguale toediening.

Bij tweemaal daagse dosering wordt binnen 3 dagen 'steady state' bereikt. Over het geheel genomen is de steady-state-farmacokinetiek van asenapine vergelijkbaar met de farmacokinetiek bij eenmalige dosering.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Leverfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een lichte (Child-Pugh A) of een matig ernstige (Child-Pugh B) leverfunctiestoornis en proefpersonen met een normale leverfunctie. Bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) werd een 7-voudige toename van de asenapineblootstelling waargenomen (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornis

De farmacokinetiek van asenapine na een enkele dosis van 5 mg asenapine was vergelijkbaar onder proefpersonen met een variërende mate van nierfunctiestoornis en proefpersonen met een normale nierfunctie.

Er is geen ervaring met asenapine bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min.

Ouderen

Bij oudere patiënten (tussen 65 en 85 jaar) is de blootstelling aan asenapine circa 30 % hoger dan bij jongere volwassenen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten)

In een farmacokinetiekstudie waarbij niet-gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt, is bij het dosisniveau van 5 mg tweemaal daags de farmacokinetiek van asenapine bij adolescente patiënten (12 t/m 17 jaar) vergelijkbaar met de bij volwassenen waargenomen farmacokinetiek. Bij adolescenten resulteerde de dosis van 10 mg tweemaal daags niet in verhoogde blootstelling in vergelijking met 5 mg tweemaal daags.

In een tweede farmacokinetiekstudie waarbij gearomatiseerde tabletten voor sublinguaal gebruik zijn gebruikt resulteerde de 10 mg tweemaal daagse dosis bij pediatrische patiënten (10 t/m 17 jaar) in een bij benadering dosisproportionele toename van de asenapineblootstelling vergeleken met de 5 mg tweemaal daagse dosis.

Geslacht

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat er geen aanwijzingen zijn voor geslachtsgerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van asenapine.

Ras

Bij een populatie-farmacokinetische analyse werden geen klinisch relevante rasgerelateerde effecten op de farmacokinetiek van asenapine vastgesteld.

Roken

Een populatie-farmacokinetische analyse wees uit dat roken, wat CYP1A2 induceert, geen effect heeft op de klaring van asenapine. Bij een speciaal hiervoor opgezet onderzoek had gelijktijdig roken tijdens toediening van een enkele sublinguale dosis van 5 mg geen effect op de farmacokinetiek van asenapine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie. Toxiciteitsonderzoeken bij de rat en de hond met herhaalde dosering lieten voornamelijk dosisbeperkende farmacologische effecten zien, zoals sedatie. Verder werden door prolactine gemedieerde effecten op borstklieren en stoornissen in de oestruscyclus waargenomen. Bij honden resulteerden hoge orale doses in hepatotoxiciteit die niet werd waargenomen na chronische intraveneuze toediening. Asenapine vertoont enige affiniteit voor melanine-bevattende weefsels. Bij *in vitro*-onderzoek was echter geen sprake van fototoxiciteit. Daarnaast bracht histopathologisch onderzoek van de ogen van honden die chronisch met asenapine waren behandeld geen tekenen van oculaire toxiciteit aan het licht, wat de afwezigheid van fototoxisch risico bevestigt. Asenapine bleek bij een reeks van testen niet genotoxisch te zijn. Bij subcutane carcinogeniciteitsonderzoeken met ratten en muizen werd geen verhoogde tumorincidentie waargenomen. Niet-klinische effecten werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze niet relevant zijn voor klinische doeleinden.

Asenapine leidde niet tot verminderde vruchtbaarheid bij ratten en was niet teratogeen bij ratten en konijnen. Bij reproductietoxicologische onderzoeken met ratten en konijnen werd embryotoxiciteit geconstateerd. Asenapine veroorzaakte lichte maternale toxiciteit en enige vertraging van de foetale skeletontwikkeling. Na orale toediening bij zwangere konijnen tijdens de periode van organogenese, had asenapine een negatief effect op het lichaamsgewicht bij de hoge dosis van 15 mg.kg⁻¹ tweemaal daags. Bij deze dosis nam het foetale lichaamsgewicht af. Toen asenapine intraveneus bij zwangere konijnen werd toegediend, werden geen tekenen van embryotoxiciteit waargenomen. Bij ratten werd embryofoetale toxiciteit (toegenomen verlies na innesteling, afgenomen foetaal gewicht en vertraagde botvorming) waargenomen na orale of intraveneuze toediening tijdens organogenese of gedurende de gehele dracht. Onder de nakomelingen van vrouwtjesratten die tijdens zwangerschap en lactatie waren behandeld werd een verhoogde neonatale mortaliteit waargenomen. Uit een kruisvoedingsstudie werd geconcludeerd dat door asenapine geïnduceerde peri- en postnatale verliezen worden veroorzaakt door verzwakking van de jongen in plaats van door gewijzigd zooggedrag van de moederdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gelatine
Mannitol (E421)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Afpeelbare aluminium/aluminium blisterverpakkingen in doosjes van 20, 60 of 100 tabletten voor sublinguaal gebruik per doosje.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2010
Datum van laatste verlenging: 05 mei 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).