

Sycrest

R EF

Organon Sweden

Resoriblett, sublingual 5 mg

(Tillhandahålls ej) (Rund, vit till benvit, resoribletter, sublingual präglade med "5" på ena sidan.)

Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel.

Aktiv substans:

Asenapin

ATC-kod:

N05AH05

Läkemedel från Organon Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 10/2021.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Den rekommenderade startdosen av Sycrest vid monoterapi är 5 mg två gånger dagligen. En dos ska tas på morgonen och en dos ska tas på kvällen. Dosen kan ökas till 10 mg två gånger dagligen baserat på

individuellt kliniskt svar och tolerans. Se avsnitt Farmakodynamik. Vid kombinationsbehandling rekommenderas en startdos på 5 mg två gånger dagligen. Beroende på det kliniska svaret och toleransen hos den individuella patienten kan dosen ökas till 10 mg två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

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

I kombination med andra läkemedel ska Sycrest tas sist.

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

Varningar och försiktighet

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

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

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

Neuroleptiskt malignt syndrom

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

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

Kramper

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

Själv mord

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

Ortostatisk hypotension

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

Tardiv dyskinesi

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

Hyperprolaktinemi

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

QT-intervall

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

Hyperglykemi och diabetes mellitus

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

övervakning är tillrådlig för patienter som har diabetes och för patienter med riskfaktorer för utveckling av diabetes mellitus.

Dysfagi

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

Reglering av kroppstemperatur

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

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion

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

Parkinsons sjukdom och Lewykroppsdemens

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

Fallolyckor

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

Interaktioner

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

Potential hos andra läkemedel att påverka Sycrest

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

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

Potential hos Sycrest att påverka andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

Graviditet

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

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Översikt av säkerhetsprofilen

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

Biverkningar i tabellform

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

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

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Neutropeni	
Immunsystemet			Allergiska reaktioner		
Metabolism och nutrition		Viktökning Ökad aptit	Hyperglykemi		
Psykiska störningar	Ångest				
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Dystoni Akatisi Dyskinesi Parkinsonism Sedation Yrsel Dysgeusi	Synkope Kramper Extrapyramidala störningar Dysartri "Restless legs syndrome"	Neuroleptiskt malignt syndrom	
Ögon				Akommodationsstörning	
Hjärtat			Sinusbradykardi Grenblock Elektrokardiogram QT-förlängning Sinustakykardi		
Blodkärll			Ortostatisk hypotension Hypotension		
				Lungembolism	

Systemorganklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
Magtarmkanalen		Oral hypestesi Illamående Hypersalivation	Svullen tunga Dysfagi Glossodyn Oral parestesi Skador i munhålan slemhinna (sår, blåsor och inflammation)		
Lever och gallvägar		Alanin-aminotransferasökning			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer					Fallolyckor*
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Muskelrigiditet		Rabdomyolys	
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättnings-syndrom (se avsnitt Graviditet)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Sexuell dysfunktion Amenorré	Gynekomasti Galaktorré	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administrationsstället		Trötthet			

* Se underavsnitt "Fallolyckor" nedan

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (EPS)

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

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

Baserat på en liten farmakokinetisk studie, föreföll pediatrika patienter vara mer känsliga för dystoni vid en initial dosering med asenapin när ett schema för gradvis upptitrering inte följdes (se avsnitt

Farmakokinetik). Incidensen av dystoni i pediatrika kliniska studier där gradvis upptitrering användes var liknade den som ses i studier hos vuxna.

Viktökning

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

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

Ortostatisk hypotension

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

Falloolyckor

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

Leverenzymmer

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

Övrigt

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

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

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

Pediatrik population

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

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Få fall av överdosering rapporterades under asenapinprogrammet. Ungefärliga doser som rapporterades låg mellan 15 och 400 mg. I de flesta fall var det oklart om asenapin hade tagits sublinguallt.

Behandlingsrelaterade biverkningar omfattade agitation och förvirring, akatisi, orofacial dystoni, sedation och asymtomatiska EKG-fynd (bradykardi, supraventrikulära komplex, intraventrikulärt ledningshinder).

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt

Klinisk effekt vid bipolär I-sjukdom

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

Säkerheten och effekten för Sycrest utvärderades hos 403 pediatriska patienter med bipolär I-sjukdom som deltog i en singel, 3-veckors, placebokontrollerad, dubbel-blind studie, av vilka 302 patienter erhöll Sycrest med fasta doser varierande från 2,5 mg till 10 mg två gånger dagligen. Studieresultaten visade statistiskt

signifikant fördel för alla tre doserna Sycrest med förbättring av Young Mania Rating Scale (Y-MRS) total poäng, mätt som förändring från baseline till dag 21, jämfört med placebo. Effekt vid långtidsbehandling kunde inte fastställas i en 50 veckor lång uppföljande observationsstudie med öppen behandling. De kliniskt relevanta biverkningar som identifierades i de pediatrika studierna var i allmänhet desamma som de som observerats i studier på vuxna. Negativa effekter av behandlingen på viktökning och på plasmalipidprofil föreföll dock vara större än observerade effekter i studier på vuxna.

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

Pediatrika studier med Sycrest utfördes med smaksatta sublinguala tabletter.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Sycrest för en eller flera undergrupper av den pediatrika populationen vid bipolär I-sjukdom (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Äldre

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

Pediatrisk population (barn och ungdomar)

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

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

Kön

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

Ras

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

Rökning

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

Prekliniska uppgifter

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Gelatin

Mannitol (E421)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Resoriblett, sublingual

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

Förpackningsinformation

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

20 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

60 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

100 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*