

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sycrest® 10 mg Sublingualtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Sublingualtablette enthält 10 mg Ase-napin (als Maleat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-standteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtablette

Runde, weiße bis weißgraue Sublingualta-bletten mit einseitig aufgeprägter „10“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Sycrest wird angewendet für die Behand-lung mäßiger bis schwerer manischer Epi-soden einer Bipolar-I-Störung bei Erwach-senen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

##### Dosierung

Als Monotherapie sollte Sycrest zu Beginn in einer Dosierung von 5 mg zweimal täg-lich eingenommen werden. Eine Dosis soll-te morgens und eine Dosis sollte abends eingenommen werden. Die Dosierung kann basierend auf dem individuellen klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit auf 10 mg zweimal täglich erhöht werden. Siehe Abschnitt 5.1. Als Kombinationstherapie wird eine Anfangsdosis von 5 mg zweimal täglich empfohlen. In Abhängigkeit vom kli-nischen Ansprechen und der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten kann die Dosie-rung auf 10 mg zweimal täglich erhöht wer-den.

##### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Sycrest ist bei älteren Patienten mit Vor-sicht anzuwenden. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar. Die vorliegenden Daten zur Pharmakokine-tik sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren-funktion ist keine Dosisanpassung erforder-lich. Es gibt keine Erfahrungen mit Ase-na-pin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung er-forderlich. Die Möglichkeit erhöhter Ase-na-pin-Plasmaspiegel kann bei einigen Patien-ten mit mäßig eingeschränkter Leberfunk-tion (Child-Pugh B) nicht ausgeschlossen werden, daher ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leber-funktion (Child-Pugh C) wurde eine sieben-fache Erhöhung der Exposition gegenüber Ase-napin beobachtet. Daher wird Sycrest bei Patienten mit einer schweren Leber-funktionsstörung nicht empfohlen.

### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10–17 Jahren), die manische oder ge-mischte Episoden in Verbindung mit einer Bipolar-I-Störung aufwiesen, wurden eine Pharmakokinetik-Studie sowie eine Kurz-zeitstudie zur Untersuchung der Wirksam-keit und Sicherheit durchgeführt. Die Lang-zeitsicherheit in dieser Patientengruppe wurde in einer unverblindeten, unkontrollier-ten 50-Wochen-Verlängerungsstudie unter-sucht. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrie-ben; eine Dosierungsempfehlung kann je-doch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Die Tablette darf erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Blisterpackung entnom-men werden. Die Tablette darf nur mit tro-ckenen Händen angefasst werden. Die Tablette darf nicht aus der Blisterpackung gedrückt werden. Die Blisterpackung darf nicht aufgeschnitten oder aufgerissen wer-den. Die farbige Lasche ist zurückzuziehen und die Tablette vorsichtig zu entnehmen. Die Tablette darf nicht zerdrückt werden.

Um eine optimale Resorption zu gewähr-leisten, muss die Sycrest Sublingualtablette unter die Zunge gelegt werden, bis sie sich vollständig aufgelöst hat. Die Tablette löst sich im Speichel innerhalb von Sekunden auf. Sycrest Sublingualtabletten dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Nach der Einnahme muss 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden.

Bei einer Kombination mit anderen Arznei-mitteln muss Sycrest zuletzt eingenommen werden.

Die Behandlung mit Sycrest wird nicht für Patienten empfohlen, die diese Art der An-wendung nicht einhalten können, da die Bio-verfügbarkeit von geschlucktem Ase-napin gering ist (< 2% mit einer Tablette zum Ein-nehmen als Darreichungsform).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

Bei älteren Patienten mit Demenz-assozii-erter Psychose besteht unter der Behand-lung mit Neuroleptika das Risiko einer er-höhten Sterblichkeit.

Sycrest ist nicht für die Behandlung von Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose zugelassen und wird nicht für die Anwen-dung in dieser speziellen Patientengruppe empfohlen.

#### Malignes Neuroleptisches Syndrom

Das Maligne Neuroleptische Syndrom (MNS) ist gekennzeichnet durch Hyper-thermie, Muskelrigor, Instabilität autonomer Funktionen, beeinträchtigte Bewusstseins-lage und erhöhte Kreatinphosphokinase-Serumspiegel. Das Maligne Neuroleptische Syndrom wurde unter der Behandlung mit Neuroleptika, einschließlich Ase-napin, be-

richtet. Als weitere klinische Zeichen kön-nen eine Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen auftreten.

Wenn ein Patient Zeichen und Symptome entwickelt, die auf ein Malignes Neurolepti-sches Syndrom hinweisen, ist Sycrest ab-zusetzen.

#### Epileptische Anfälle

In klinischen Studien wurden unter der Be-handlung mit Ase-napin gelegentlich epilep-tische Anfälle berichtet. Daher sollte Sycrest bei Patienten, die eine epileptische Erkran-kung in ihrer Anamnese oder mit epilepti-schen Anfällen verbundene Störungen auf-weisen, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Suizid

Die Möglichkeit eines Suizidversuchs ist psychotischen Erkrankungen und bipolaren Störungen immanent. Eine engmaschige Überwachung von Hochrisikopatienten sollte mit der Behandlung einhergehen.

#### Orthostatische Hypotonie

Asenapin kann insbesondere zu Beginn der Behandlung eine orthostatische Hypotonie und eine Synkope auslösen, was wahr-scheinlich auf seine antagonistische Wirkung am  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor zurückzuführen ist. Insbesondere bei älteren Patienten besteht ein Risiko für das Auftreten einer orthostati-schen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurden unter der Be-handlung mit Sycrest gelegentlich Fälle von Synkopen berichtet. Mit Vorsicht ist Sycrest anzuwenden bei älteren Patienten und bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder Herzschämie, Erregungs-leitungsstörungen), zerebrovaskulärer Er-krankung oder mit Störungen, die den Pa-tienten für eine Hypotonie prädisponieren (z. B. Dehydratation und Hypovolämie).

#### Spätdyskinesie

Arzneimittel mit antagonistischer Wirkung am Dopaminrezeptor werden mit der Induk-tion von Spätdyskinesien in Verbindung ge-bracht, die durch rhythmische, unwillkür-liche Bewegungen – vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts – charakterisiert sind. In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Spätdyskinesien unter der Be-handlung mit Ase-napin berichtet. Das Auf-treten extrapyramidalen Symptome ist ein Risikofaktor für Spätdyskinesien. Wenn bei einem Patienten unter der Behandlung mit Sycrest Zeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, ist ein Abbruch der Behandlung in Betracht zu ziehen.

#### Hyperprolaktinämie

Bei einigen mit Sycrest behandelten Pa-tienten wurden erhöhte Prolaktinpiegel festgestellt. In klinischen Studien wurden wenige Nebenwirkungen berichtet, die mit einem erhöhten Prolaktinpiegel in Zusam-menhang stehen.

#### QT-Zeit

Eine klinisch relevante Verlängerung der QT-Zeit scheint nicht mit Ase-napin in Ver-bindung zu stehen. Vorsicht ist geboten, wenn Sycrest bei Patienten mit bekannter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder Verlänge-rung der QT-Zeit in der Familienanamnese verordnet wird, und wenn Sycrest in Kom-bination mit anderen Arzneimitteln ange-

wendet wird, die die QT-Zeit verlängern können.

#### Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Hyperglykämien und Exazerbation eines anamnestic bekannten Diabetes während der Behandlung mit Asenapin wurden gelegentlich berichtet. Die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung atypischer Neuroleptika und Störungen des Glukosestoffwechsels wird dadurch erschwert, dass das Grundrisiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung erhöht sein kann und die Inzidenz für Diabetes mellitus in der Allgemeinbevölkerung ansteigt. Bei Diabetikern oder Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus ist eine angemessene klinische Überwachung ratsam.

#### Dysphagie

Ösophageale Dysmotilität und Aspiration werden mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Fälle von Dysphagie wurden gelegentlich bei Patienten berichtet, die mit Sycrest behandelt wurden.

#### Regulation der Körpertemperatur

Eine Störung der Fähigkeit des Körpers, die Körperkerntemperatur zu senken, wird mit Neuroleptika in Verbindung gebracht. Aus den klinischen Studien wird geschlossen, dass keine klinisch relevante Störung der Regulation der Körpertemperatur mit Asenapin in Verbindung zu stehen scheint. Angemessene Vorsicht wird empfohlen, wenn Sycrest Patienten verschrieben wird, die Situationen erleben, die zu einer Erhöhung der Körperkerntemperatur beitragen können, z. B. körperlich anstrengendes Training, Exposition gegenüber extremer Hitze, gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit anticholinergem Wirkung oder Neigung zu Dehydratation.

#### Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) ist die Exposition gegenüber Asenapin um das Siebenfache erhöht. Daher wird Sycrest bei diesen Patienten nicht empfohlen.

#### Parkinson-Krankheit und Lewy-Körper-Demenz

Ärzte sollten Risiko und Nutzen abwägen, wenn sie Patienten mit der Parkinson-Krankheit oder Lewy-Körper-Demenz (DLB) Sycrest verschreiben, da für beide Gruppen ein erhöhtes Risiko für das Maligne Neuroleptische Syndrom und eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Neuroleptika bestehen kann. Zum Erscheinungsbild dieser erhöhten Empfindlichkeit können neben extrapyramidalen Symptomen Verwirrtheit, Somnolenz und posturale Instabilität mit häufigen Stürzen gehören.

#### Stürze

Asenapin kann Nebenwirkungen wie Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome hervorrufen, die zu Stürzen und als Folge zu Frakturen oder anderen Verletzungen führen können. Bei Patienten mit einem bestehenden Sturzrisiko sollte dieses vor Verordnung von Asenapin abgeklärt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund der primären Wirkung von Asenapin auf das Zentralnervensystem (ZNS) (siehe Abschnitt 4.8) ist bei Anwendung zusammen mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln Vorsicht geboten. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Alkohol während der Anwendung von Sycrest zu vermeiden.

#### Mögliche Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Sycrest

Asenapin wird vor allem über direkte Glukuronidierung durch UGT1A4 und über oxidative Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Isoenzyme (überwiegend CYP1A2) eliminiert. Die möglichen Auswirkungen von Inhibitoren und einem Induktor mehrerer dieser Enzymsysteme auf die Pharmakokinetik von Asenapin wurden untersucht, insbesondere Fluvoxamin (Inhibitor von CYP1A2), Paroxetin (Inhibitor von CYP2D6), Imipramin (Inhibitor von CYP1A2/2C19/3A4), Cimetidin (Inhibitor von CYP3A4/2D6/1A2), Carbamazepin (Induktor von CYP3A4/1A2) und Valproat (Inhibitor von UGT). Mit Ausnahme von Fluvoxamin führte keines der wechselwirkenden Arzneimittel zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Asenapin.

Die gleichzeitige Anwendung von 5 mg Asenapin als Einzeldosis und 25 mg Fluvoxamin zweimal täglich führte zu einer 29%igen Vergrößerung der AUC von Asenapin. Die Anwendung der vollen therapeutischen Dosis von Fluvoxamin lässt einen noch stärkeren Anstieg der Plasmakonzentration von Asenapin erwarten. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Asenapin und Fluvoxamin Vorsicht geboten.

#### Mögliche Auswirkungen von Sycrest auf andere Arzneimittel

Aufgrund seiner antagonistischen Wirkung am  $\alpha_1$ -Adrenorezeptor mit dem Potenzial zur Auslösung einer orthostatischen Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4) kann Sycrest die Wirkungen bestimmter Antihypertonika verstärken.

Asenapin kann die Wirkung von Levodopa und Dopamin-Agonisten antagonisieren. Wenn diese Kombination als notwendig angesehen wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis von jeder Behandlung verschrieben werden.

*In-vitro*-Studien deuten darauf hin, dass Asenapin CYP2D6 schwach hemmt. Klinische Wechselwirkungsstudien, in denen die Auswirkungen der CYP2D6-Hemmung durch Asenapin untersucht wurden, führten zu folgenden Ergebnissen:

- Nach der gleichzeitigen Anwendung von Dextromethorphan und Asenapin bei gesunden Probanden wurde der Quotient Dextrophan/Dextromethorphan (DX/DM) als Marker für die CYP2D6-Aktivität bestimmt. Die Behandlung mit 5 mg Asenapin zweimal täglich verringerte den DX/DM-Quotienten geringfügig auf 0,43, was auf eine Hemmung von CYP2D6 hinweist. In derselben Studie verringerte die Behandlung mit täglich 20 mg Paroxetin den DX/DM-Quotienten auf 0,032.

– In einer gesonderten Studie zeigte die gleichzeitige Anwendung von 75 mg Imipramin als Einzeldosis und 5 mg Asenapin als Einzeldosis keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen des Metaboliten Desipramin (ein Substrat von CYP2D6).

– Die gleichzeitige Anwendung von 20 mg Paroxetin als Einzeldosis (ein Substrat und ein Inhibitor von CYP2D6) und 5 mg Asenapin zweimal täglich bei 15 gesunden, männlichen Probanden verdoppelte annähernd die Exposition gegenüber Paroxetin.

*In vivo* scheint Asenapin allenfalls ein schwacher Inhibitor von CYP2D6 zu sein. Jedoch kann Asenapin die hemmenden Wirkungen von Paroxetin auf dessen eigene Metabolisierung verstärken.

Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sycrest und Arzneimitteln, die sowohl Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6 sind, Vorsicht geboten.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Sycrest bei Schwangeren vor. Asenapin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen. Maternal- und embryotoxische Wirkungen wurden in tierexperimentellen Studien festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Sycrest) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder herabgesetzten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Sycrest darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Asenapin aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist und der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

##### Stillzeit

Asenapin wurde bei Ratten während der Stillzeit in die Milch ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Sycrest unterbrochen werden.

##### Fertilität

In präklinischen Studien wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Asenapin kann Somnolenz und Sedierung verursachen. Daher sind Patienten darauf

hinzuweisen, dass sie nur dann Maschinen bedienen und Fahrzeuge führen sollten, wenn sie sich verhältnismäßig sicher sind, dass die Behandlung mit Sycrest sie nicht beeinträchtigt.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Die am häufigsten in klinischen Studien während der Anwendung von Asenapin berichteten Nebenwirkungen (UAWs – unerwünschte Arzneimittelwirkungen) waren Somnolenz und Angst. Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet. Andere schwerwiegende UAWs sind detaillierter in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen  
Die Inzidenzen der mit einer Asenapin-Therapie verbundenen UAWs werden im Folgenden tabellarisch dargestellt. Der un-

ten stehenden Tabelle liegen die unerwünschten Wirkungen zugrunde, die in klinischen Studien und/oder bei Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet; sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die UAWs nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### *Extrapyramidale Symptome (EPS)*

In klinischen Studien war die Inzidenz extrapyramidaler Symptome bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, höher als unter Placebo (15,4 % versus 11,0 %).

In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie (6 Wochen) scheint bei Patienten, die mit Asenapin behandelt wurden, für Akathisie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zu bestehen. Bei höheren Dosierungen trat Parkinsonismus häufiger auf.

Gemäß den Daten aus einer kleinen Pharmakokinetik-Studie scheinen Kinder und Jugendliche zu Beginn der Behandlung mit Asenapin empfindlicher in Bezug auf Dystonien zu reagieren, wenn keine schrittweise Dosistitration erfolgt (siehe Abschnitt 5.2). Die Inzidenz von Dystonien in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen, bei denen eine schrittweise Dosistitration erfolgte, war ähnlich derjenigen in Studien mit Erwachsenen.

##### *Gewichtszunahme*

In den kombinierten Kurzzeit- und Langzeitstudien zur Schizophrenie und zu manischen Phasen einer bipolaren Störung bei

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Erhöhtes Gewicht, Appetitsteigerung	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen	Angst				
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung	Synkope, Krampfanfall, Extrapyramidale Erkrankung, Dysarthrie, Restless-Legs-Syndrom	Malignes Neuroleptisches Syndrom	
Augenerkrankungen				Akkommodationsstörung	
Herzerkrankungen			Sinusbradykardie, Schenkelblock, QT-Verlängerung im EKG, Sinustachykardie		
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie, Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Lungenembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Orale Hypästhesie, Übelkeit, Vermehrter Speichelfluss	Geschwollene Zunge, Dysphagie, Glossodynie, Orale Parästhesie, Orale Schleimhautläsionen (Ulzerationen, Blasenbildung und Entzündung)		
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Alaninaminotransferase			
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					Stürze*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelrigidität		Rhabdomyolyse	
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Sexuelle Funktionsstörung, Amenorrhö	Gynäkomastie, Galaktorrhö	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung			

\* siehe Unterabschnitt „Stürze“ unten



Erwachsenen, war die mittlere Veränderung des Körpergewichts unter Asenapin 0,8 kg. In den Kurzzeitstudien zur Schizophrenie war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme ( $\geq 7\%$  Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 5,3% unter Asenapin verglichen mit 2,3% unter Placebo. In den Kurzzeitstudien mit flexibler Dosis zu manischen Phasen einer bipolaren Störung war der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch signifikanter Gewichtszunahme ( $\geq 7\%$  Gewichtszunahme vom Ausgangswert bis zum Endpunkt) 6,5% unter Asenapin verglichen mit 0,6% unter Placebo.

In einer dreiwöchigen, placebokontrollierten, randomisierten Fixdosis-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit einer Bipolar-I-Störung lag die mittlere Gewichtszunahme zwischen Studienbeginn und Endpunkt unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 1,72 kg, unter 5 mg zweimal täglich bei 1,62 kg und unter 10 mg zweimal täglich bei 1,44 kg, sowie bei 0,48 kg unter Placebo. Der Anteil an Studienteilnehmern mit klinisch relevanter Gewichtszunahme ( $\geq 7\%$  zwischen Studienbeginn und Tag 21), lag unter Asenapin 2,5 mg zweimal täglich bei 14,1%, unter Asenapin 5 mg zweimal täglich bei 8,9% und unter Asenapin 10 mg zweimal täglich bei 9,2%, im Vergleich zu 1,1% unter Placebo. In der Langzeit-Verlängerungsstudie (50 Wochen) nahmen insgesamt 34,8% der Teilnehmer klinisch signifikant an Gewicht zu (d. h.  $\geq 7\%$  Zunahme des Körpergewichts am Endpunkt). Der Gesamtmittelwert (Standardabweichung) der Gewichtszunahme zu Studienende lag bei 3,5 (5,76) kg.

#### Orthostatische Hypotonie

Die Inzidenz orthostatischer Hypotonie war 4,1% bei älteren Studienteilnehmern verglichen mit 0,3% bei der Gesamtpopulation von Studien der Phasen 2 und 3.

#### Stürze

Stürze können als Folge einer oder mehrerer Nebenwirkungen auftreten, wie z. B.: Somnolenz, orthostatische Hypotonie, Schwindel und extrapyramidale Symptome.

#### Leberenzyme

Vorübergehende, asymptomatische Erhöhungen der Lebertransaminasen Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) wurden häufig beobachtet, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

#### Weitere Ergebnisse

Zerebrovaskuläre Ereignisse wurden bei Patienten berichtet, die mit Asenapin behandelt wurden. Es gibt jedoch keine Belege für eine Inzidenz, die über die bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 65 Jahren zu erwartende Inzidenz hinausgeht.

Asenapin hat lokalanästhesierende Eigenschaften. Orale Hypästhesie und orale Parästhesie können unmittelbar nach der Einnahme auftreten und gehen normalerweise innerhalb 1 Stunde wieder zurück.

Nach Markteinführung gab es Meldungen über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Asenapin behan-

delt wurden, unter anderem anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Angioödem, geschwollene Zunge und geschwollener Rachen (Pharynxödem).

#### Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten klinisch relevanten Nebenwirkungen entsprachen denen in den Bipolar- und Schizophrenie-Studien bei Erwachsenen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ( $\geq 5\%$  und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung waren Somnolenz, Sedierung, Schwindel, Geschmackstörung, orale Hypästhesie und Parästhesie, Übelkeit, gesteigerter Appetit, Ermüdung (*Fatigue*) und Gewichtszunahme (siehe oben „Gewichtszunahme“).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (bei  $\geq 5\%$  der Patienten und mindestens zweimal so häufig wie unter Placebo) bei Kindern und Jugendlichen mit Schizophrenie waren Somnolenz, Sedierung, Akathisie, Schwindel und orale Hypästhesie. Eine Gewichtszunahme  $\geq 7\%$  zwischen Studienbeginn und Endpunkt wurde unter Sycrest im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant häufiger beobachtet; die Inzidenzen lagen unter Sycrest bei 9,5% (bei 2,5 mg zweimal täglich) und 13,1% (bei 5 mg zweimal täglich) und 3,1% unter Placebo.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Im Asenapin-Programm wurden wenige Fälle von Überdosierung berichtet. Die berichteten geschätzten Dosierungen lagen zwischen 15 und 400 mg. In den meisten Fällen war unklar, ob Asenapin sublingual angewendet worden war. Zu den mit der Behandlung in Zusammenhang gebrachten Nebenwirkungen gehörten Agitiertheit, Verwirrtheit, Akathisie, orofaziale Dystonie, Sedierung und asymptotische EKG-Befunde (Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Überleitungsstörung).

Es liegen keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Sycrest vor. Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Sycrest. Die Möglichkeit, dass mehrere Arzneimittel involviert sind, sollte in Betracht gezogen werden. Eine kardiovaskuläre Überwachung ist notwendig, um möglicherweise auftretende Arrhythmien zu erkennen. Die Maßnahmen bei einer Überdosierung sollten sich auf eine unterstüt-

zende Therapie unter Aufrechterhaltung einer angemessenen Sauerstoffzufuhr und Beatmung sowie eine Behandlung der Symptome konzentrieren. Hypotonie und Kreislaufkollaps sollten mit angemessenen Maßnahmen wie beispielsweise Infusionen und/oder Sympathomimetika behandelt werden (Adrenalin und Dopamin sollten nicht angewendet werden, da eine Beta-Stimulation die Hypotonie bei einer durch Sycrest induzierten Alpha-Blockade verschlechtern kann). Bei schwerwiegenden extrapyramidalen Symptomen sollten Anticholinergika gegeben werden. Bis zu seiner Erholung sollte der Patient engmaschig medizinisch beobachtet und überwacht werden.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Antipsychotika, ATC-Code: N05AH05

##### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Asenapin ist nicht vollständig geklärt. Jedoch wird auf der Grundlage seiner Rezeptor-Pharmakologie vermutet, dass die Wirksamkeit von Asenapin durch eine Kombination antagonistischer Aktivitäten an D2- und 5-HT2A-Rezeptoren vermittelt wird. Aktivitäten an anderen Rezeptoren wie beispielsweise 5-HT1A-, 5-HT1B-, 5-HT2C-, 5-HT6-, 5-HT7-, D3- und  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren tragen möglicherweise ebenfalls zu den klinischen Wirkungen von Asenapin bei.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

Asenapin zeigt eine hohe Affinität für die Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7, für die Dopamin-Rezeptoren D2, D3, D4 und D1, die  $\alpha_1$ - und  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren sowie H1 Histamin-Rezeptoren; für H2 Histamin-Rezeptoren besteht eine moderate Affinität. In *in-vitro*-Analysen agiert Asenapin als Antagonist an diesen Rezeptoren. Asenapin hat keine bevorzugte Affinität für cholinerge Muskarin-Rezeptoren.

##### Klinische Wirksamkeit

##### Klinische Wirksamkeit bei einer Bipolar-I-Störung

Die Wirksamkeit von Asenapin bei der Behandlung einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale (DSM-IV) wurde in zwei ähnlich aufgebauten dreiwöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebo- und verumkontrollierten (Olanzapin) Monotherapie-Studien mit flexibler Dosis an 488 bzw. 489 Patienten untersucht. Alle Patienten erfüllten die diagnostischen Kriterien der 4. Ausgabe des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) für eine bestehende manische (DSM-IV 296.4x) oder gemischte Episode (DSM-IV 296.6x) einer Bipolar-I-Störung und erreichten beim Screening und als Ausgangswert in der Young Mania Rating Scale (Y-MRS) einen Wert von  $\geq 20$ . Patienten mit Rapid Cycling wurden von diesen Studien ausgeschlossen. Asenapin zeigte gegenüber Placebo eine überlegene Wirksamkeit in der Verringerung manischer

Symptome über 3 Wochen. Die Punktschätzer [95% KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung („Last-Observation-Carried-Forward“) waren in den zwei Studien wie folgt:

–11,5 [–13,0, –10,0] für Asenapin versus –7,8 [–10,0, –5,6] für Placebo und –10,8 [–12,3, –9,3] für Asenapin versus –5,5 [–7,5, –3,5] für Placebo.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo wurde schon am Tag 2 beobachtet.

Patienten, die an den zwei dreiwöchigen pivotalen Studien teilnahmen, wurden im Rahmen einer Verlängerungsstudie über weitere 9 Wochen untersucht. In dieser Studie wurde die Aufrechterhaltung der Wirkung während der Episode nach 12 Wochen der randomisierten Behandlung gezeigt.

In einer doppelblinden, dreiwöchigen, placebokontrollierten Fixdosis-Studie mit parallelen Gruppen mit Patienten, die eine Bipolar-I-Störung mit akuten manischen oder gemischten Episoden aufwiesen, wurde die primäre Wirksamkeitsannahme erreicht; von den teilnehmenden 367 Patienten erhielten 126 Placebo, 122 Asenapin 5 mg zweimal täglich (BID) und 119 Asenapin 10 mg zweimal täglich (BID). Beide Asenapin-Dosen (5 mg BID und 10 mg BID) waren Placebo überlegen und zeigten im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung in der Änderung des Y-MRS-Gesamtscores zwischen Studienbeginn und Tag 21. Auf Basis einer LOCF-Auswertung mit allen behandelten Patienten betrug die Differenz der adjustierten Mittelwerte (LS – „least square“) im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 5 mg BID und Placebo –3,1 Punkte (95% KI [–5,7, –0,5]; p-Wert = 0,0183), gemessen zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Differenz der mittleren LS-Änderung im Y-MRS-Gesamtscore zwischen Asenapin 10 mg BID und Placebo betrug –3,0 Punkte (95% KI [–5,6, –0,4]; p-Wert = 0,0244). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Asenapin und Placebo war bereits ab Tag 2 erkennbar. In dieser kontrollierten Fixdosis-Kurzzeitstudie gab es keinen Beleg für einen zusätzlichen Nutzen einer Dosis von 10 mg zweimal täglich im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

In einer zwölfwöchigen, placebokontrollierten Studie an 326 Patienten, die eine manische oder gemischte Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale aufwiesen und auf eine Monotherapie mit Lithium oder Valproat über 2 Wochen bei therapeutischen Serumspiegeln teilweise nicht angesprochen hatten, führte die zusätzliche Anwendung von Asenapin als Begleittherapie gegenüber einer Monotherapie mit Lithium oder Valproat zu einer überlegenen Wirksamkeit in der Verringerung manischer Symptome in der dritten Woche (Punktschätzer [95% KI] für die Änderung vom Ausgangswert bis zum Endpunkt in der Y-MRS nach der LOCF-Auswertung waren –10,3 [–11,9, –8,8] für Asenapin und –7,9 [–9,4, –6,4] für Placebo) und in der zwölften Woche (–12,7 [–14,5, –10,9] für Asenapin und –9,3 [–11,8, –7,6] für Placebo).

#### Kinder und Jugendliche

Asenapin ist für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zugelassen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sycrest wurden bei 403 Kindern und Jugendlichen mit einer Bipolar-I-Störung untersucht, die an einer einzelnen, dreiwöchigen, placebokontrollierten Doppelblindstudie teilnahmen; von diesen erhielten 302 Patienten Sycrest in fixen Dosen zwischen 2,5 mg und 10 mg zweimal täglich. Die Studienergebnisse zeigten für alle drei Sycrest Dosierungen im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Überlegenheit bezüglich der Verbesserung des Gesamtscores der Young Mania Rating Scale (Y-MRS, Manie-Einschätzungsskala nach Young), gemessen anhand der Veränderung zwischen Studienbeginn und Tag 21. Die Langzeitwirksamkeit konnte in einer unverblindeten, unkontrollierten 50-Wochen-Verlängerungsstudie nicht belegt werden. Die klinisch relevanten Nebenwirkungen, die in Studien mit Kindern und Jugendlichen auftraten, waren im Allgemeinen denen in Studien mit Erwachsenen ähnlich. Allerdings schienen die Nebenwirkungen in Bezug auf Gewichtszunahme und Lipidprofil des Blutplasmas ausgeprägter als bei Studien mit Erwachsenen.

Eine Wirksamkeit von Sycrest konnte in einer achtwöchigen, placebokontrollierten, doppelblinden, randomisierten Fixdosis-Studie mit 306 jugendlichen Patienten im Alter von 12–17 Jahren mit Schizophrenie, die zweimal täglich Dosen von 2,5 oder 5 mg erhielten, nicht nachgewiesen werden.

Die pädiatrischen Studien mit Sycrest wurden mit aromatisierten Sublingualtabletten durchgeführt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Sycrest von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur Bipolar-I-Störung zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nach sublingualer Einnahme wird Asenapin rasch resorbiert mit Plasmaspitzenpiegeln, die innerhalb von 0,5 bis 1,5 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von 5 mg Asenapin sublingual beträgt 35%. Die absolute Bioverfügbarkeit von geschlucktem Asenapin ist gering (< 2% mit einer Tablette zum Einnehmen als Darreichungsform). Die Einnahme von Wasser einige (2 bzw. 5) Minuten nach Einnahme von Asenapin führte zu einer verringerten Asenapin-Exposition (um 19% bzw. um 10%). Daher muss nach der Einnahme 10 Minuten lang Essen und Trinken vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Verteilung

Asenapin wird rasch verteilt und hat ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 20–25 l/kg), das auf eine hohe extravasale Verteilung hinweist. Asenapin wird in hohem Maße (95%) an Plasmaproteine gebunden, darunter Albumin und saures  $\alpha_1$ -Glykoprotein.

#### Biotransformation

Asenapin wird in hohem Maße metabolisiert. Die direkte Glukuronidierung (vermittelt durch UGT1A4) sowie die durch Cytochrom P450 (vor allem CYP1A2, mit Beteiligung von 2D6 und 3A4) vermittelte Oxidation und Demethylierung sind die primären Stoffwechselwege von Asenapin. In einer *In-vivo*-Studie am Menschen mit radioaktiv markiertem Asenapin war Asenapin-N<sup>+</sup>-Glukuronid der im Plasma überwiegende, den Wirkstoff betreffende Metabolit; ferner lagen N-Desmethylasenapin, N-Desmethylasenapin-N-Carbamoylglukuronid sowie unverändertes Asenapin in geringeren Mengen vor. Die Wirkung von Sycrest wird vor allem durch die Muttersubstanz hervorgerufen.

Asenapin ist ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. Asenapin induziert in kultivierten humanen Hepatozyten keine CYP1A2- oder CYP3A4-Aktivität. Die gleichzeitige Einnahme von Asenapin und bekannten Inhibitoren, Induktoren oder Substraten dieser Stoffwechselwege wurde in einer Reihe von Studien zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln untersucht (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ausscheidung

Asenapin ist eine Substanz mit hoher Clearance und zeigt nach intravenöser Anwendung eine Clearance von 52 l/h. In einer Mengenbilanzstudie wurde der Großteil der radioaktiv markierten Dosis im Urin (circa 50%) sowie im Stuhl (circa 40%) nachgewiesen. Nur ein geringer Anteil (5–16%) wurde als unveränderte Muttersubstanz im Stuhl ausgeschieden. Nach einer zu Beginn rascheren Verteilungsphase liegt die Eliminationshalbwertszeit von Asenapin bei annähernd 24 Stunden.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Eine Erhöhung der Dosierung von 5 mg auf 10 mg zweimal täglich (Erhöhung um das Zweifache) führt zu einem geringeren als dem linearen Anstieg (um das 1,7-fache) von Exposition und Maximalkonzentration. Dass  $C_{max}$  und AUC weniger als proportional zur Dosis ansteigen, ist möglicherweise auf die eingeschränkte Resorptionsfähigkeit der Mundschleimhaut bei sublingualer Einnahme zurückzuführen.

Bei einer Anwendung zweimal am Tag wird der Steady State innerhalb von 3 Tagen erreicht. Insgesamt ist die Pharmakokinetik von Asenapin im Steady State mit der Pharmakokinetik einer einzelnen Dosis vergleichbar.

#### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

##### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Die Pharmakokinetik von Asenapin war bei Patienten mit leicht eingeschränkter (Child-Pugh A), mäßig eingeschränkter (Child-Pugh B) und normaler Leberfunktion vergleichbar. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Die Pharmakokinetik von Asenapin nach einer Einzeldosis von 5 mg war bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion un-

terschiedlicher Schweregrade und normaler Nierenfunktion vergleichbar.

Es gibt keine Erfahrungen mit Asenapin bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kreatinin-Clearance weniger als 15 ml/min beträgt.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (zwischen 65 und 85 Jahren) ist die Exposition gegenüber Asenapin etwa 30 % höher als bei jüngeren Erwachsenen.

#### Kinder und Jugendliche

In einer PK-Studie mit nicht-aromatisierten Sublingualtabletten war die Pharmakokinetik von Asenapin bei einer Dosierung von 5 mg zweimal täglich bei jugendlichen Patienten (im Alter von 12 bis 17 Jahren) mit der bei Erwachsenen vergleichbar. Bei Jugendlichen war nach einer Dosierung von 10 mg zweimal täglich die Exposition nicht höher als nach einer Dosierung von Asenapin 5 mg zweimal täglich.

In einer zweiten PK-Studie mit aromatisierten Sublingualtabletten ergab die Dosierung von 10 mg zweimal täglich bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10 bis 17 Jahren) eine annähernd dosisproportionale Zunahme der Asenapin-Exposition im Vergleich zu 5 mg zweimal täglich.

#### Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine Belege für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Asenapin gibt.

#### Ethnische Herkunft

Bei einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden keine klinisch relevanten Auswirkungen der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Asenapin festgestellt.

#### Rauchgewohnheiten

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Rauchen, das CYP1A2 induziert, keine Auswirkungen auf die Clearance von Asenapin hat. In einer speziellen Studie hatte Rauchen während der Einnahme von 5 mg sublingual als Einzeldosis keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Asenapin.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratte und Hund zeigten vor allem dosislimitierende pharmakologische Effekte wie Sedierung. Darüber hinaus wurden Prolaktinvermittelte Effekte auf die Brustdrüsen sowie Störungen des Sexualzyklus beobachtet. Bei Hunden führten hohe orale Dosen zu einer Hepatotoxizität, die nach intravenöser Langzeitanwendung nicht beobachtet wurde. Asenapin zeigt eine gewisse Affinität zu melaninhaltigem Gewebe. Asenapin zeigte jedoch *in vitro* keine Phototoxizität. Zusätzlich ergab die histopathologische Untersuchung der Augen von Hunden nach Langzeitanwendung von Asenapin keine Anzeichen einer Augentoxizität und zeigt somit das Fehlen eines phototoxischen

Risikos. Asenapin zeigte in einer Testbatterie keine Genotoxizität. In Studien zur subkutanen Kanzerogenität an Ratten und Mäusen wurde keine Erhöhung der Inzidenz an Tumoren beobachtet. Effekte in präklinischen Studien wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die klinische Relevanz für den Menschen wird daher als gering bewertet.

Asenapin zeigte bei Ratten keine Beeinträchtigung der Fertilität und war bei Ratte und Kaninchen nicht teratogen. Embryotoxizität wurde in Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten und Kaninchen festgestellt. Asenapin verursachte eine leichte maternale Toxizität und eine geringfügige Verzögerung der fetalen Skelettentwicklung. Nach oraler Anwendung während der Organogenese bei trächtigen Kaninchen wirkte sich Asenapin in der zweimal täglich verabreichten Hochdosis von 15 mg/kg nachteilig auf das Körpergewicht aus. Bei dieser Dosierung verringerte sich das fetale Körpergewicht. Wenn Asenapin trächtigen Kaninchen intravenös gegeben wurde, wurden keine Anzeichen einer Embryotoxizität beobachtet. Bei Ratten wurde eine embryofetale Toxizität (erhöhte Anzahl postimplantärer Fehlgeburten, verringertes fetales Körpergewicht und verzögerte Knochenbildung) nach oraler bzw. intravenöser Anwendung während der Organogenese bzw. während der gesamten Trächtigkeit beobachtet. Eine erhöhte neonatale Mortalität wurde unter den Nachkommen weiblicher Ratten festgestellt, die während der Trächtigkeit und der Laktation behandelt worden waren. Aus einer Studie, in der die Nachkommen zwischen Muttertieren ausgetauscht wurden, konnte geschlossen werden, dass die durch Asenapin induzierten peri- und postnatalen Verluste eher durch eine Schädigung der Jungtiere als durch ein verändertes Pflegeverhalten der Muttertiere verursacht werden.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine  
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen mit abziehbarer Folie in Umkartons mit 20, 60 oder 100 Sublingualtabletten pro Umkarton.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
1. September 2010  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 5. Mai 2015

### 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

### 12. PACKUNGSGRÖSSEN

20 Tabletten **N 1**  
60 Tabletten **N 2**  
Klinikpackung mit 100 Tabletten

### 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Organon Healthcare GmbH  
Neutumstr. 5  
80331 München

Tel: 0800 3384 726  
Fax: 0800 3384 726-0  
E-Mail: [infocenter.germany@organon.com](mailto:infocenter.germany@organon.com)

FACH-2000044-0000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

**Fachinfo-Service**

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt