

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sycrest 5 mg comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé sublingual contient 5 mg d'asénapine (sous forme de maléate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Comprimés sublinguaux ronds, blancs à blanc cassé, avec un « 5 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sycrest est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée de Sycrest en monothérapie est de 5 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour en se basant sur la réponse clinique individuelle et sur la tolérance. Voir rubrique 5.1. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Des données limitées d'efficacité chez des patients âgés de 65 ans et plus sont disponibles. Les données pharmacocinétiques disponibles sont décrites à la rubrique 5.2.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il n'y a pas de donnée avec l'asénapine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La possibilité d'une élévation des taux plasmatiques d'asénapine ne peut être exclue chez certains patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et il est conseillé de prendre des précautions. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une augmentation de l'exposition à l'asénapine d'un facteur sept a été observée. Par conséquent, Sycrest n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Une étude pharmacocinétique et une étude évaluant l'efficacité et la sécurité à court terme ont été menées dans une population pédiatrique (10 à 17 ans) atteinte d'épisodes maniaques ou mixtes associés à des troubles bipolaires de type I. La sécurité à long terme dans cette population a été étudiée dans une étude d'extension de 50 semaines, ouverte, non contrôlée. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Le comprimé ne doit pas être extrait de la plaquette tant que le patient n'est pas prêt à le prendre. Les mains doivent être sèches avant de toucher le comprimé. Le comprimé ne doit pas être poussé à travers la plaquette. La plaquette ne doit être ni découpée, ni déchirée. La languette de couleur doit être décollée et le comprimé doit être extrait doucement. Le comprimé ne doit pas être écrasé.

Pour garantir une absorption optimale, le comprimé sublingual de Sycrest doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution totale. Le comprimé se dissoudra dans la salive en quelques secondes. Les comprimés sublinguaux de Sycrest ne doivent être ni mâchés, ni avalés. Il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration.

Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments, Sycrest doit être pris en dernier.

Le traitement par Sycrest n'est pas conseillé chez les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ce mode d'administration, étant donné que la biodisponibilité de l'asénapine lorsqu'elle est avalée est faible (< 2 % avec une forme comprimé oral).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients âgés atteints de psychose démentielle

Les patients âgés atteints de psychose démentielle traités par des antipsychotiques présentent un risque accru de décès.

Sycrest n'est pas indiqué dans le traitement des patients atteints de psychose démentielle et son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe particulier de patients.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), se caractérisant par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et des taux élevés sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec l'utilisation des antipsychotiques, y compris l'asénapine. Les autres signes cliniques peuvent inclure myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Si un patient développe des signes et des symptômes représentatifs d'un SMN, le traitement par Sycrest doit être interrompu.

Convulsions

Dans les essais cliniques, des cas de convulsions ont été rapportés occasionnellement pendant le traitement par asénapine. En conséquence, Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou atteints de pathologies associées à des convulsions.

Suicide

La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente aux maladies psychotiques et aux troubles bipolaires et il convient de surveiller étroitement les patients à haut risque pendant le traitement.

Hypotension orthostatique

L'asénapine peut induire une hypotension orthostatique et une syncope, en particulier en début de traitement, probablement du fait de ses propriétés d'antagoniste du récepteur $\alpha 1$ -adrénergique. Les patients âgés sont particulièrement à risque de présenter une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, des cas de syncope ont été occasionnellement rapportés pendant le traitement par Sycrest. Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés et les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire confirmée (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de conduction), une maladie vasculaire cérébrale ou des conditions les prédisposant à l'hypotension (par ex. déshydratation et hypovolémie).

Dyskinésie tardive

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes du récepteur de la dopamine ont été associés à l'induction d'une dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, essentiellement de la langue et/ou du visage. Dans les essais cliniques, des cas de dyskinésie tardive ont été rapportés occasionnellement pendant le traitement par asénapine. L'apparition de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient sous Sycrest, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Hyperprolactinémie

Des élévations des taux de prolactine ont été observées chez certains patients sous Sycrest. Dans les essais cliniques, quelques effets indésirables associés à des taux de prolactine anormaux ont été signalés.

Intervalle QT

Un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT ne semble pas être associé à l'asénapine. Sycrest doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire confirmée ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Hyperglycémie et diabète sucré

Une hyperglycémie ou une aggravation d'un diabète préexistant a été rapportée occasionnellement au cours du traitement par asénapine. L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'un antipsychotique atypique et les anomalies glycémiques est compliquée par la possibilité d'un risque de fond augmenté de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires et par l'augmentation de l'incidence du diabète sucré dans la population générale. Une surveillance clinique appropriée est conseillée chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développer un diabète sucré.

Dysphagie

Une dysmotilité et une aspiration œsophagiennes ont été associées au traitement antipsychotique. Des cas de dysphagie ont été occasionnellement rapportés chez les patients traités par Sycrest.

Régulation de la température corporelle

Une perturbation de la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle a été attribuée aux médicaments antipsychotiques. Selon les essais cliniques, il a été conclu que la dérégulation cliniquement pertinente de la température corporelle ne semble pas être associée à l'asénapine. Une attention particulière est conseillée lors de la prescription de Sycrest à des patients pouvant être confrontés à des conditions qui pourraient contribuer à une élévation de la température corporelle, par ex. en faisant de l'exercice physique intense, en étant exposé à une chaleur extrême, en prenant des médicaments concomitants ayant une activité anticholinergique ou en étant sujet à une déshydratation.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

L'exposition à l'asénapine est augmentée de 7 fois chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). En conséquence, Sycrest n'est pas recommandé chez ces patients.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices lors de la prescription de Sycrest à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL) puisque ces deux groupes peuvent présenter un risque accru de Syndrome Malin des Neuroleptiques ou avoir également une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette sensibilité accrue peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus de symptômes extrapyramidaux.

Chutes

L'asénapine peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence, hypotension orthostatique, sensations vertigineuses et symptômes extrapyramidaux qui peuvent entraîner des chutes, et par conséquent des fractures ou d'autres blessures. Les patients à risque de chute doivent être évalués avant la prescription d'asénapine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison des effets principaux de l'asénapine sur le système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.8), l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central doit être réalisée avec précaution. Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par Sycrest.

Capacité d'autres médicaments à modifier l'effet de Sycrest

L'élimination de l'asénapine est essentiellement effectuée par glucuronidation directe par le UGT1A4 et par métabolisme oxydatif par les isoenzymes du cytochrome P450 (principalement CYP1A2). Les effets potentiels des inhibiteurs et d'un inducteur de plusieurs de ces voies enzymatiques sur la pharmacocinétique de l'asénapine ont été étudiés, précisément la fluvoxamine (inhibiteur du CYP1A2), la paroxétine (inhibiteur du CYP2D6), l'imipramine (inhibiteur du CYP1A2/2C19/3A4), la cimétidine (inhibiteur du CYP3A4/2D6/1A2), la carbamazépine (inducteur du CYP3A4/1A2) et le valproate (inhibiteur de l'UGT). À l'exception de la fluvoxamine, aucun des médicaments interagissant n'a entraîné d'altérations cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de l'asénapine.

L'administration combinée d'une dose unique d'asénapine 5 mg, de fluvoxamine 25 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de 29 % de l'ASC de l'asénapine. La dose thérapeutique totale de fluvoxamine devrait entraîner une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques d'asénapine. Par conséquent, l'administration concomitante d'asénapine et de fluvoxamine doit être envisagée avec précaution.

Capacité de Sycrest à modifier l'effet d'autres médicaments

Compte tenu de son antagonisme α 1-adrénergique susceptible d'induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), Sycrest peut exacerber les effets de certains médicaments antihypertenseurs.

L'asénapine peut antagoniser l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. Si l'association est jugée nécessaire, la posologie efficace la plus faible de chaque traitement doit être prescrite.

Les études *in vitro* indiquent que l'asénapine inhibe faiblement le CYP2D6. Les études cliniques sur les interactions médicamenteuses évaluant les effets de l'inhibition du CYP2D6 par l'asénapine ont montré les résultats suivants :

- Suite à l'administration concomitante de dextrométhorphan et d'asénapine chez des sujets sains, le rapport dextrométhorphan/dextrométhorphan (DX/DM) en tant que marqueur de l'activité du CYP2D6 a été mesuré. Le traitement par asénapine 5 mg deux fois par jour a entraîné une baisse fractionnelle à 0,43 du rapport DX/DM, indicateur de l'inhibition du CYP2D6. Dans la même étude, le traitement par paroxétine 20 mg par jour a réduit le rapport DX/DM à 0,032.

- Dans une étude distincte, l'administration concomitante d'une dose unique de 75 mg d'imipramine et d'une dose unique de 5 mg d'asénapine n'a pas affecté les concentrations plasmatiques du métabolite désipramine (un substrat du CYP2D6).
- L'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg de paroxétine (un substrat et un inhibiteur du CYP2D6) au cours d'un traitement par 5 mg d'asénapine deux fois par jour chez 15 sujets sains de sexe masculin a entraîné une augmentation d'environ 2 fois de l'exposition à la paroxétine.

In vivo, l'asénapine semble être au plus un faible inhibiteur du CYP2D6. Toutefois, l'asénapine peut augmenter les effets inhibiteurs de la paroxétine sur son propre métabolisme.

En conséquence, Sycrest doit être co-administré avec prudence avec des médicaments qui sont à la fois substrats et inhibiteurs du CYP2D6.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de Sycrest chez la femme enceinte. L'asénapine ne s'est pas avérée tératogène dans les études effectuées chez l'animal. Des effets toxiques maternels et embryonnaires ont été révélés dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Sycrest) pendant le troisième trimestre de grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées chez les nouveau-nés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblement, somnolence, détresse respiratoire, ou trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Sycrest ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par asénapine et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'asénapine était excrétée dans le lait des rates pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de l'asénapine ou ses métabolites dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Sycrest.

Fertilité

Aucune altération de la fertilité n'a été observée dans les études non cliniques (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'asénapine peut entraîner une somnolence et une sédation. Par conséquent, les patients doivent être prudents avant de conduire et d'utiliser des machines jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement assurés que le traitement par Sycrest n'a pas d'effet indésirable sur eux.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés, associés à l'utilisation de l'asénapine dans les essais cliniques, ont été la somnolence et l'anxiété. Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées. D'autres EIs graves sont présentés de façon plus détaillée en rubrique 4.4.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les incidences des EIs associés au traitement par asénapine sont représentées dans le tableau suivant. Le tableau présente les effets indésirables signalés lors des essais cliniques et/ou après la commercialisation.

Tous les EIs sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et fréquence ; très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les EIs sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|--|---------------|---|---|-----------------------------------|------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | Neutropénie | |
| Affections du système immunitaire | | | Réactions allergiques | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Prise de poids Augmentation de l'appétit | Hyperglycémie | | |
| Affections psychiatriques | Anxiété | | | | |
| Affections du système nerveux | Somnolence | Dystonie Akathisie Dyskinésie Parkinsonisme Sédation Etourdissements Dysgueusie | Syncope Crise d'épilepsie Troubles extrapyramidaux Dysarthrie Syndrome des jambes sans repos | Syndrome malin des neuroleptiques | |
| Affections oculaires | | | | Troubles de l'accommodation | |
| Affections cardiaques | | | Bradycardie sinusale Bloc de branche Intervalle QT prolongé sur l'électrocardiogramme Tachycardie sinusale | | |
| Affections vasculaires | | | Hypotension orthostatique Hypotension | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | Embolie pulmonaire | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|--|---------------|--|--|------------------------------|---|
| Affections gastro-intestinales | | Hypoesthésie buccale Nausées Hypersalivation | Langue gonflée Dysphagie Glossodynie Paresthésie buccale Lésions de la muqueuse buccale (ulcérations, vésicules et inflammation) | | |
| Affections hépato-biliaires | | Alanine aminotransférase augmentée | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | | | Chutes* |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Rigidité musculaire | | Rhabdomyolyse | |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | | | | | Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6) |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | Dysfonctionnement sexuel Aménorrhée | Gynécomastie Galactorrhée | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fatigue | | | |

* Voir paragraphe « Chutes » ci-dessous

Description d'effets indésirables sélectionnés

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Dans les essais cliniques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était plus élevée chez les patients traités par asénapine par rapport à ceux traités par placebo (15,4 % vs 11,0 %).

Dans les essais à court terme (6 semaines) dans la schizophrénie, il semble y avoir une relation dose-réponse pour l'akathisie chez les patients traités par asénapine, et pour le parkinsonisme, il y avait une tendance augmentée avec des posologies plus élevées.

D'après une petite étude pharmacocinétique, les patients pédiatriques semblaient être plus sensibles à la survenue de dystonies avec la dose initiale d'asénapine lorsque le schéma d'augmentation progressive de la dose n'avait pas été suivi (voir rubrique 5.2). L'incidence des dystonies dans les essais cliniques pédiatriques utilisant un schéma d'augmentation progressive de la dose était similaire à celle observée dans les essais chez l'adulte.

Prise de poids

Dans l'ensemble des études cliniques à court terme et à long terme dans la schizophrénie et les manies bipolaires chez l'adulte, la variation moyenne du poids corporel pour l'asénapine était de 0,8 kg. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur la schizophrénie était de 5,3 % pour l'asénapine comparée à 2,3 % pour le placebo. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme à doses variables sur les troubles maniaques bipolaires était de 6,5 % pour l'asénapine comparée à 0,6 % pour le placebo.

Dans une étude d'efficacité et de sécurité à dose fixe, d'une durée de 3 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, menée chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires de type I, la modification moyenne du poids, entre le début et la fin de l'essai pour le placebo et l'asénapine 2,5 mg, 5 mg et 10 mg deux fois par jour était de 0,48, 1,72, 1,62 et 1,44 kg, respectivement. La proportion de sujets avec une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et le 21^{ème} jour) était de 14,1 % pour l'asénapine 2,5 mg deux fois par jour, 8,9 % pour l'asénapine 5 mg deux fois par jour et 9,2 % pour l'asénapine 10 mg deux fois par jour, comparée à 1,1 % pour le placebo. Dans l'étude d'extension à long terme (50 semaines), un total de 34,8 % des sujets a présenté une prise de poids cliniquement significative (c'est-à-dire une prise de poids $\geq 7\%$ à la fin de l'essai). La prise de poids moyenne globale (écart type) à la fin de l'étude était de 3,5 (5,76) kg.

Hypotension orthostatique

L'incidence de l'hypotension orthostatique chez les sujets âgés était de 4,1 % comparée à 0,3 % dans la population de l'étude combinée de phase 2/3.

Chutes

Des chutes peuvent survenir suite à un ou plusieurs effets indésirables tels que : somnolence, hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, symptômes extrapyramidaux.

Enzymes hépatiques

Des élévations transitoires, asymptomatiques des transaminases hépatiques, de l'alanine transférase (ALAT), de l'aspartate transférase (ASAT) ont été fréquemment observées, particulièrement au début du traitement.

Autres conclusions

Des effets cérébro-vasculaires ont été observés chez les patients traités par asénapine mais il n'a pas été démontré une incidence augmentée par rapport à celle qui était attendue chez des adultes entre 18 et 65 ans.

L'asénapine a des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie et une paresthésie buccales peuvent apparaître directement après administration et se dissipent habituellement en 1 heure.

Depuis la commercialisation, il a été rapporté des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par l'asénapine, comprenant des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, des angio-œdèmes, des gonflements de la langue et de la gorge (œdèmes pharyngés).

Population pédiatrique

L'asénapine n'est pas indiquée dans le traitement des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

Les effets indésirables cliniquement pertinents, identifiés dans les études pédiatriques menées dans les troubles bipolaires et la schizophrénie, ont été similaires à ceux observés dans les études menées chez l'adulte dans les troubles bipolaires et la schizophrénie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ et au moins deux fois le taux rapporté avec le placebo) chez les patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I étaient :

somnolence, sédation, étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie buccale, paresthésie buccale, nausées, augmentation de l'appétit, fatigue et prise de poids (voir *Prise de poids* ci-dessus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (proportion de patients $\geq 5\%$ et au moins deux fois le taux rapporté avec le placebo) chez les patients pédiatriques atteints de schizophrénie étaient : somnolence, sédation, akathisie, étourdissements et hypoesthésie buccale. Une incidence statistiquement significative plus élevée de patients avec une prise de poids $\geq 7\%$ (entre l'état initial et la fin de l'étude) a été observée avec Sycrest 2,5 mg deux fois par jour (9,5 %) et Sycrest 5 mg deux fois par jour (13,1 %) par rapport au placebo (3,1 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été observés dans le programme de l'asénapine. Les doses estimées rapportées étaient comprises entre 15 et 400 mg. Dans la plupart des cas, il n'était pas évident de savoir si l'asénapine avait été prise par voie sublinguale. Les effets indésirables associés au traitement incluaient agitation et confusion, akathisie, dystonie orofaciale, sédation et résultats d'EKG asymptomatiques (bradycardie, complexes supraventriculaires, retard de conduction intraventriculaire).

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage par Sycrest. Il n'existe aucun antidote spécifique à Sycrest. La possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être prise en compte. Un suivi cardiovasculaire est nécessaire pour déceler de possibles arythmies et la prise en charge du surdosage doit se concentrer sur le traitement d'accompagnement en maintenant une oxygénation et une ventilation adéquates des voies aériennes et sur la prise en charge des symptômes. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités à l'aide de mesures appropriées, telles que des perfusions intraveineuses et/ou des agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine ne doivent pas être utilisées, puisque les stimulations bêta peuvent aggraver l'hypotension dans le contexte de blocage alpha induit par Sycrest). En présence de symptômes extra-pyramidaux sévères, des médicaments anticholinergiques doivent être administrés. Un suivi et une surveillance médicaux étroits doivent être maintenus jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, antipsychotiques, code ATC : N05AH05

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'asénapine n'est pas complètement élucidé. Cependant, selon la pharmacologie de son récepteur, il semble que l'efficacité de l'asénapine provient de l'association de son activité antagoniste au niveau des récepteurs D2 et 5-HT2A. Les activités sur d'autres récepteurs, par ex. les récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 et α 2-adrénrgiques, peuvent également contribuer aux effets cliniques de l'asénapine.

Effets pharmacodynamiques

L'asénapine montre une grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7, les récepteurs dopaminergiques D2, D3, D4 et D1, les récepteurs α 1 et α 2-adrénrgiques et les récepteurs H1 de l'histamine ainsi qu'une affinité modérée pour les récepteurs H2. Dans les essais *in vitro*, l'asénapine agit en tant qu'antagoniste de ces récepteurs. L'asénapine n'a pas d'affinité notable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques.

Efficacité clinique

Efficacité clinique sur les troubles bipolaires de type I

L'efficacité de l'asénapine dans le traitement d'un épisode maniaque ou mixte de troubles bipolaires de type I avec ou sans composantes psychotiques selon le DSM-IV a été évaluée dans deux essais de 3 semaines au schéma similaire, randomisés, en double aveugle, à doses variables, contrôlés versus placebo et comparateur actif (olanzapine) en monothérapie incluant respectivement 488 et 489 patients. Tous les patients répondaient aux critères diagnostiques de troubles bipolaires de type I, d'épisode maniaque récent (DSM-IV 296.4x), ou mixte (DSM-IV 296.6x) du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4ème Edition (DSM-IV) et avaient un score ≥ 20 à la sélection et à l'inclusion selon l'échelle de manie de Young (YMRS). Les patients à cycles rapides ont été exclus de ces études. L'asénapine a démontré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Les estimations de point [IC 95 %] pour le changement depuis les valeurs initiales jusqu'au critère d'évaluation selon YMRS utilisant l'analyse LOCF dans les deux études étaient les suivantes :

-11,5 [-13,0 ; -10,0] pour l'asénapine vs -7,8 [-10,0 ; -5,6] pour le placebo et
-10,8 [-12,3 ; -9,3] pour l'asénapine vs -5,5 [-7,5 ; -3,5] pour le placebo.

Une différence statistiquement significative entre l'asénapine et le placebo a été observée dès le 2^{ème} jour.

Les patients des deux études pivot de 3 semaines ont été observés 9 semaines supplémentaires au cours d'une étude d'extension. Le maintien de l'effet pendant l'épisode après 12 semaines de traitement randomisé a été démontré dans cette étude.

Dans un essai en double aveugle, à dose fixe, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo, d'une durée de 3 semaines, menée chez des sujets atteints de troubles bipolaires de type I avec un épisode maniaque aigu ou mixte concernant 367 patients, parmi lesquels 126 recevaient un placebo, 122 recevaient de l'asénapine 5 mg deux fois par jour et 119 recevaient de l'asénapine 10 mg deux fois par jour, l'hypothèse principale d'efficacité a été atteinte. Les deux doses d'asénapine (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) ont été supérieures au placebo et ont montré une amélioration statistiquement significative de la variation du score total YMRS entre le 21^{ème} jour et la valeur initiale par rapport au placebo. Basée sur une analyse LOCF incluant tous les patients traités, la différence par les moindres carrés de la variation moyenne du score total YMRS, entre les valeurs initiales et le 21^{ème} jour, entre l'asénapine 5 mg deux fois par jour et le placebo, était -3,1 points (IC 95 % [-5,7 ; -0,5] ; $p = 0,0183$). La différence par les moindres carrés de la variation moyenne du score total YMRS, entre les valeurs initiales et le 21^{ème} jour, entre l'asénapine 10 mg deux fois par jours et le placebo, était -3,0 points (IC 95 % [-5,6 ; -0,4] ; $p = 0,0244$). Une différence statistiquement significative entre l'asénapine et le placebo a été observée dès le 2^{ème} jour. Dans cet essai à court terme, contrôlé à dose fixe, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice supplémentaire avec une dose de 10 mg deux fois par jour comparée à une dose de 5 mg deux fois par jour.

Dans un essai contrôlé versus placebo sur 12 semaines incluant 326 patients atteints d'un épisode maniaque ou mixte de troubles bipolaires de type I, avec ou sans composantes psychotiques, qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate, en monothérapie, pendant 2 semaines à des concentrations sériques thérapeutiques, l'ajout d'asénapine en traitement adjuvant a entraîné une efficacité supérieure par rapport au lithium ou au valproate en monothérapie à la semaine 3 (les estimations de point [IC 95 %] pour le changement depuis les valeurs initiales jusqu'au critère d'évaluation selon YMRS utilisant l'analyse LOCF étaient -10,3 [-11,9 ; -8,8] pour l'asénapine et -7,9 [-9,4 ; -6,4] pour le placebo) et à la semaine 12 (-12,7 [-14,5 ; -10,9] pour l'asénapine et -9,3 [-11,8 ; -7,6] pour le placebo) sur la réduction des symptômes maniaques.

Population pédiatrique

L'asénapine n'est pas indiquée dans le traitement des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

La sécurité et l'efficacité de Sycrest a été évaluée chez 403 patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I, inclus dans une seule étude d'une durée de 3 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo, parmi lesquels 302 patients ont reçu Sycrest à des doses fixes de 2,5 à 10 mg deux fois par jour. Les résultats d'étude ont montré une supériorité statistiquement significative, pour les trois doses de Sycrest, dans l'amélioration du score total de l'échelle de manie de Young (YMRS) par rapport au placebo, entre l'état initial et le 21^{ème} jour. L'efficacité à long terme n'a pu être établie dans une étude d'extension ouverte, de 50 semaines, non contrôlée. Les effets indésirables cliniquement significatifs identifiés dans les études pédiatriques ont été généralement similaires à ceux observés dans les études menées chez les adultes. Cependant, les effets indésirables du traitement relatifs à la prise de poids et au profil lipidique ont semblé être plus importants que les effets observés dans les études menées chez l'adulte.

L'efficacité de Sycrest n'a pas été démontrée dans une étude de 8 semaines, à doses fixes de 2,5 et 5 mg deux fois par jour, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 306 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de schizophrénie.

Les études pédiatriques avec Sycrest ont été réalisées en utilisant des comprimés sublinguaux aromatisés. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sycrest dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les troubles bipolaires de type I (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration sublinguale, l'asénapine est rapidement absorbée avec un pic des concentrations plasmatiques survenant entre 0,5 et 1,5 heures. La biodisponibilité absolue de l'asénapine par voie sublinguale à 5 mg est de 35 %. La biodisponibilité absolue de l'asénapine avalée est faible (< 2 % sous forme de comprimé oral). L'absorption d'eau quelques (2 ou 5) minutes après l'administration de l'asénapine a entraîné une exposition réduite (19 % et 10 %, respectivement) à l'asénapine. En conséquence, il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration (voir rubrique 4.2).

Distribution

L'asénapine est rapidement distribuée et possède un large volume de distribution (environ 20-25 L/kg), ce qui indique une vaste distribution extravasculaire. L'asénapine est fortement liée (95 %) aux protéines plasmatiques, y compris l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

L'asénapine est largement métabolisée. La glucuronidation directe (médiée par UGT1A4) et le cytochrome P450 (essentiellement CYP1A2, avec les contributions de 2D6 et 3A4) médiés par l'oxydation et la déméthylation sont les principales voies métaboliques de l'asénapine. Dans une étude *in vivo* menée chez l'homme avec de l'asénapine radio-marquée, l'entité médicamenteuse prédominante dans le plasma était l'asénapine N⁺-glucuronide ; les autres incluaient la N-desméthylasénapine, la N-desméthylasénapine N-carbamoyl glucuronide, et l'asénapine inchangée en plus faibles quantités. L'activité de Sycrest est principalement due à la molécule mère.

L'asénapine est un faible inhibiteur du CYP2D6. L'asénapine n'induit pas d'activités de CYP1A2 ou CYP3A4 dans les hépatocytes humaines en culture. L'administration concomitante d'asénapine et d'inhibiteurs, d'inducteurs ou de substrats connus de ces voies métaboliques a été étudiée dans une série d'essais sur les interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Élimination

L'asénapine est un composé à clairance élevée, avec une clairance après administration intraveineuse de 52 L/h. Dans une étude sur le bilan pondéral, la majorité de la dose radioactive était récupérée dans les urines (environ 50 %) et les selles (environ 40 %), avec seulement une faible quantité éliminée dans les selles (5-16 %) sous forme de composé inchangé. Suite à une phase de distribution initiale plus rapide, la demi-vie terminale de l'asénapine est d'environ 24 h.

Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de la dose de 5 à 10 mg deux fois par jour (un doublement de la dose) entraîne des augmentations moindres que la linéarité (1,7 fois) à la fois sur l'étendue de l'exposition et sur la concentration maximum. Cette augmentation moindre qu'une augmentation proportionnelle de la C_{max} et de l'ASC avec la dose peut être attribuée aux limitations de la capacité d'absorption de la muqueuse buccale après administration sublinguale.

Lors d'une administration deux fois par jour, l'équilibre est atteint dans les 3 jours. Globalement, le profil pharmacocinétique de l'asénapine à l'état d'équilibre est similaire au profil pharmacocinétique d'une dose unique.

Profil pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique de l'asénapine était similaire chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), il a été observé une augmentation de 7 fois de l'exposition à l'asénapine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique de l'asénapine suite à une dose unique de 5 mg d'asénapine était similaire parmi les sujets atteints de différents degrés d'insuffisance rénale et parmi les sujets ayant une fonction rénale normale.

Il n'y a aucune donnée avec l'asénapine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère dont la clairance à la créatinine est inférieure à 15 mL/min.

Sujets âgés

Chez les patients âgés (entre 65 et 85 ans), l'exposition à l'asénapine est environ 30 % supérieure à celle chez les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique (enfants et adolescents)

Dans une étude pharmacocinétique réalisée avec des comprimés sublinguaux non aromatisés à la dose de 5 mg deux fois par jour, le profil pharmacocinétique de l'asénapine chez les patients adolescents (12 à 17 ans, inclus) est similaire à celui observé chez les adultes. Chez les adolescents, la dose de 10 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de l'exposition par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour.

Dans une seconde étude pharmacocinétique réalisée avec des comprimés sublinguaux aromatisés, la dose de 10 mg deux fois par jour dans une population pédiatrique (âgée 10 à 17 ans inclus) a entraîné une augmentation approximativement proportionnelle de l'exposition à l'asénapine par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'il n'y a aucune preuve de différence liée au sexe dans le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

Origine ethnique

Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet clinique pertinent de l'origine ethnique sur le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

Statut tabagique

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le tabagisme, qui induit le CYP1A2, n'a aucun effet sur la clairance de l'asénapine. Dans une étude dédiée, le tabagisme concomitant pendant l'administration d'une dose sublinguale unique de 5 mg n'a eu aucun effet sur le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme selon les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité. Des études de toxicité en administration répétée menées chez le rat et le chien ont révélé essentiellement des effets pharmacologiques dose-limitant tels qu'une sédation. En outre, des effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et des troubles du cycle oestrogénique ont été observés. Chez les chiens, des doses orales élevées ont entraîné une hépatotoxicité non observée après administration intraveineuse chronique. L'asénapine possède une affinité pour les tissus contenant de la mélanine. Cependant, les expérimentations *in vitro* n'ont dénoté aucune phototoxicité. De plus, l'examen histopathologique des yeux des chiens recevant un traitement chronique par asénapine n'a révélé aucun signe de toxicité oculaire, ce qui démontre l'absence de danger phototoxique. L'asénapine n'était pas génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études sur la carcinogénicité sous-cutanée menées chez des rats et des souris, aucune augmentation des incidences tumorales n'a été observée. Dans des études non-cliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, relevant un faible intérêt à l'utilisation clinique.

L'asénapine n'a pas altéré la fécondité chez les rats et ne s'est pas avéré tératogène chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité a été observée dans des études toxicologiques sur la reproduction menées chez des rats et des lapins. L'asénapine a entraîné une toxicité maternelle légère et un léger retard de développement du squelette fœtal. Suite à l'administration orale à des lapines gravides pendant la phase d'organogenèse, l'asénapine a eu un effet néfaste sur le poids corporel à une dose élevée de 15 mg.kg⁻¹ deux fois par jour. À cette dose, le poids corporel du fœtus a diminué. Lorsque l'asénapine était administrée par voie intraveineuse à des lapines gravides, aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé. Chez les rats, une toxicité embryo-fœtale (pertes post-implantation accrues, perte de poids fœtal et retard de l'ossification) a été observée suite à l'administration orale ou intraveineuse pendant l'organogenèse ou la gestation. Une mortalité néonatale accrue a été observée parmi la progéniture des rates traitées pendant la gestation et la lactation. Une étude d'adoption croisée a conclu que l'asénapine induit des pertes péri- et post-natales dues à la dégradation des nouveaux-nés plutôt que par l'altération du comportement de lactation des mères.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine
Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium pelables dans des boîtes de 20, 60 ou 100 comprimés sublinguaux par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 septembre 2010
Date de dernier renouvellement : 05 mai 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sycrest 10 mg comprimés sublinguaux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé sublingual contient 10 mg d'asénapine (sous forme de maléate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sublingual.

Comprimés sublinguaux ronds, blancs à blanc cassé, avec un « 10 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Sycrest est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie initiale recommandée de Sycrest en monothérapie est de 5 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir. La posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour en se basant sur la réponse clinique individuelle et sur la tolérance. Voir rubrique 5.1. En polythérapie, une posologie initiale de 5 mg deux fois par jour est recommandée. Selon la réponse clinique et la tolérance de chaque patient, la posologie peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour.

Populations particulières

Sujets âgés

Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les personnes âgées. Des données limitées d'efficacité chez des patients âgés de 65 ans et plus sont disponibles. Les données pharmacocinétiques disponibles sont décrites à la rubrique 5.2.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il n'y a pas de donnée avec l'asénapine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 15 mL/min.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère. La possibilité d'une élévation des taux plasmatiques d'asénapine ne peut être exclue chez certains patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et il est conseillé de prendre des précautions. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), une augmentation de l'exposition à l'asénapine d'un facteur sept a été observée. Par conséquent, Sycrest n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique

Une étude pharmacocinétique et une étude évaluant l'efficacité et la sécurité à court terme ont été menées dans une population pédiatrique (10 à 17 ans) atteinte d'épisodes maniaques ou mixtes associés à des troubles bipolaires de type I. La sécurité à long terme dans cette population a été étudiée dans une étude d'extension de 50 semaines, ouverte, non contrôlée. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Le comprimé ne doit pas être extrait de la plaquette tant que le patient n'est pas prêt à le prendre. Les mains doivent être sèches avant de toucher le comprimé. Le comprimé ne doit pas être poussé à travers la plaquette. La plaquette ne doit être ni découpée, ni déchirée. La languette de couleur doit être décollée et le comprimé doit être extrait doucement. Le comprimé ne doit pas être écrasé.

Pour garantir une absorption optimale, le comprimé sublingual de Sycrest doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution totale. Le comprimé se dissoudra dans la salive en quelques secondes. Les comprimés sublinguaux de Sycrest ne doivent être ni mâchés, ni avalés. Il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration.

Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres médicaments, Sycrest doit être pris en dernier.

Le traitement par Sycrest n'est pas conseillé chez les patients qui sont dans l'incapacité de respecter ce mode d'administration, étant donné que la biodisponibilité de l'asénapine lorsqu'elle est avalée est faible (< 2 % avec une forme comprimé oral).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients âgés atteints de psychose démentielle

Les patients âgés atteints de psychose démentielle traités par des antipsychotiques présentent un risque accru de décès.

Sycrest n'est pas indiqué dans le traitement des patients atteints de psychose démentielle et son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe particulier de patients.

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN), se caractérisant par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une instabilité du système nerveux autonome, une altération de la conscience et des taux élevés sériques de créatine phosphokinase, a été rapporté avec l'utilisation des antipsychotiques, y compris l'asénapine. Les autres signes cliniques peuvent inclure myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et insuffisance rénale aiguë.

Si un patient développe des signes et des symptômes représentatifs d'un SMN, le traitement par Sycrest doit être interrompu.

Convulsions

Dans les essais cliniques, des cas de convulsions ont été rapportés occasionnellement pendant le traitement par asénapine. En conséquence, Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des antécédents de convulsions ou atteints de pathologies associées à des convulsions.

Suicide

La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente aux maladies psychotiques et aux troubles bipolaires et il convient de surveiller étroitement les patients à haut risque pendant le traitement.

Hypotension orthostatique

L'asénapine peut induire une hypotension orthostatique et une syncope, en particulier en début de traitement, probablement du fait de ses propriétés d'antagoniste du récepteur $\alpha 1$ -adrénergique. Les patients âgés sont particulièrement à risque de présenter une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.8). Dans les essais cliniques, des cas de syncope ont été occasionnellement rapportés pendant le traitement par Sycrest. Sycrest doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés et les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire confirmée (par ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde ou ischémie, anomalies de conduction), une maladie vasculaire cérébrale ou des conditions les prédisposant à l'hypotension (par ex. déshydratation et hypovolémie).

Dyskinésie tardive

Les médicaments ayant des propriétés antagonistes du récepteur de la dopamine ont été associés à l'induction d'une dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements rythmiques involontaires, essentiellement de la langue et/ou du visage. Dans les essais cliniques, des cas de dyskinésie tardive ont été rapportés occasionnellement pendant le traitement par asénapine. L'apparition de symptômes extrapyramidaux est un facteur de risque de dyskinésie tardive. Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive apparaissent chez un patient sous Sycrest, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Hyperprolactinémie

Des élévations des taux de prolactine ont été observées chez certains patients sous Sycrest. Dans les essais cliniques, quelques effets indésirables associés à des taux de prolactine anormaux ont été signalés.

Intervalle QT

Un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QT ne semble pas être associé à l'asénapine. Sycrest doit être prescrit avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire confirmée ou présentant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT, et en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT.

Hyperglycémie et diabète sucré

Une hyperglycémie ou une aggravation d'un diabète préexistant a été rapportée occasionnellement au cours du traitement par asénapine. L'évaluation de la relation entre l'utilisation d'un antipsychotique atypique et les anomalies glycémiques est compliquée par la possibilité d'un risque de fond augmenté de diabète sucré chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles bipolaires et par l'augmentation de l'incidence du diabète sucré dans la population générale. Une surveillance clinique appropriée est conseillée chez les patients diabétiques et chez les patients présentant des facteurs de risque de développer un diabète sucré.

Dysphagie

Une dysmotilité et une aspiration œsophagiennes ont été associées au traitement antipsychotique. Des cas de dysphagie ont été occasionnellement rapportés chez les patients traités par Sycrest.

Régulation de la température corporelle

Une perturbation de la capacité de l'organisme à réduire la température corporelle a été attribuée aux médicaments antipsychotiques. Selon les essais cliniques, il a été conclu que la dérégulation cliniquement pertinente de la température corporelle ne semble pas être associée à l'asénapine. Une attention particulière est conseillée lors de la prescription de Sycrest à des patients pouvant être confrontés à des conditions qui pourraient contribuer à une élévation de la température corporelle, par ex. en faisant de l'exercice physique intense, en étant exposé à une chaleur extrême, en prenant des médicaments concomitants ayant une activité anticholinergique ou en étant sujet à une déshydratation.

Patients présentant une insuffisance hépatique sévère

L'exposition à l'asénapine est augmentée de 7 fois chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C). En conséquence, Sycrest n'est pas recommandé chez ces patients.

Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Les médecins doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices lors de la prescription de Sycrest à des patients atteints de la maladie de Parkinson ou de démence à corps de Lewy (DCL) puisque ces deux groupes peuvent présenter un risque accru de Syndrome Malin des Neuroleptiques ou avoir également une sensibilité accrue aux antipsychotiques. Les manifestations de cette sensibilité accrue peuvent inclure confusion, obnubilation, instabilité posturale avec des chutes fréquentes, en plus de symptômes extrapyramidaux.

Chutes

L'asénapine peut provoquer des effets indésirables tels que somnolence, hypotension orthostatique, sensations vertigineuses et symptômes extrapyramidaux qui peuvent entraîner des chutes, et par conséquent des fractures ou d'autres blessures. Les patients à risque de chute doivent être évalués avant la prescription d'asénapine.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison des effets principaux de l'asénapine sur le système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.8), l'utilisation concomitante avec d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central doit être réalisée avec précaution. Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de consommer de l'alcool pendant le traitement par Sycrest.

Capacité d'autres médicaments à modifier l'effet de Sycrest

L'élimination de l'asénapine est essentiellement effectuée par glucuronidation directe par le UGT1A4 et par métabolisme oxydatif par les isoenzymes du cytochrome P450 (principalement CYP1A2). Les effets potentiels des inhibiteurs et d'un inducteur de plusieurs de ces voies enzymatiques sur la pharmacocinétique de l'asénapine ont été étudiés, précisément la fluvoxamine (inhibiteur du CYP1A2), la paroxétine (inhibiteur du CYP2D6), l'imipramine (inhibiteur du CYP1A2/2C19/3A4), la cimétidine (inhibiteur du CYP3A4/2D6/1A2), la carbamazépine (inducteur du CYP3A4/1A2) et le valproate (inhibiteur de l'UGT). À l'exception de la fluvoxamine, aucun des médicaments interagissant n'a entraîné d'altérations cliniquement pertinentes de la pharmacocinétique de l'asénapine.

L'administration combinée d'une dose unique d'asénapine 5 mg, de fluvoxamine 25 mg deux fois par jour a entraîné une augmentation de 29 % de l'ASC de l'asénapine. La dose thérapeutique totale de fluvoxamine devrait entraîner une augmentation plus importante des concentrations plasmatiques d'asénapine. Par conséquent, l'administration concomitante d'asénapine et de fluvoxamine doit être envisagée avec précaution.

Capacité de Sycrest à modifier l'effet d'autres médicaments

Compte tenu de son antagonisme α 1-adrénergique susceptible d'induire une hypotension orthostatique (voir rubrique 4.4), Sycrest peut exacerber les effets de certains médicaments antihypertenseurs.

L'asénapine peut antagoniser l'effet de la lévodopa et des agonistes dopaminergiques. Si l'association est jugée nécessaire, la posologie efficace la plus faible de chaque traitement doit être prescrite.

Les études *in vitro* indiquent que l'asénapine inhibe faiblement le CYP2D6. Les études cliniques sur les interactions médicamenteuses évaluant les effets de l'inhibition du CYP2D6 par l'asénapine ont montré les résultats suivants :

- Suite à l'administration concomitante de dextrométhorphan et d'asénapine chez des sujets sains, le rapport dextrométhorphan/dextrométhorphan (DX/DM) en tant que marqueur de l'activité du CYP2D6 a été mesuré. Le traitement par asénapine 5 mg deux fois par jour a entraîné une baisse fractionnelle à 0,43 du rapport DX/DM, indicateur de l'inhibition du CYP2D6. Dans la même étude, le traitement par paroxétine 20 mg par jour a réduit le rapport DX/DM à 0,032.

- Dans une étude distincte, l'administration concomitante d'une dose unique de 75 mg d'imipramine et d'une dose unique de 5 mg d'asénapine n'a pas affecté les concentrations plasmatiques du métabolite désipramine (un substrat du CYP2D6).
- L'administration concomitante d'une dose unique de 20 mg de paroxétine (un substrat et un inhibiteur du CYP2D6) au cours d'un traitement par 5 mg d'asénapine deux fois par jour chez 15 sujets sains de sexe masculin a entraîné une augmentation d'environ 2 fois de l'exposition à la paroxétine.

In vivo, l'asénapine semble être au plus un faible inhibiteur du CYP2D6. Toutefois, l'asénapine peut augmenter les effets inhibiteurs de la paroxétine sur son propre métabolisme.

En conséquence, Sycrest doit être co-administré avec prudence avec des médicaments qui sont à la fois substrats et inhibiteurs du CYP2D6.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de Sycrest chez la femme enceinte. L'asénapine ne s'est pas avérée tératogène dans les études effectuées chez l'animal. Des effets toxiques maternels et embryonnaires ont été révélés dans les études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont Sycrest) pendant le troisième trimestre de grossesse, présentent un risque de réactions indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en terme de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées chez les nouveau-nés: agitation, hypertonie, hypotonie, tremblement, somnolence, détresse respiratoire, ou trouble alimentaire. Par conséquent, les nouveau-nés doivent être surveillés attentivement.

Sycrest ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la femme ne nécessite un traitement par asénapine et uniquement si le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

L'asénapine était excrétée dans le lait des rates pendant l'allaitement. Il n'existe pas de données sur l'excrétion de l'asénapine ou ses métabolites dans le lait maternel. L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Sycrest.

Fertilité

Aucune altération de la fertilité n'a été observée dans les études non cliniques (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'asénapine peut entraîner une somnolence et une sédation. Par conséquent, les patients doivent être prudents avant de conduire et d'utiliser des machines jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement assurés que le traitement par Sycrest n'a pas d'effet indésirable sur eux.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables (EIs) les plus fréquemment rapportés, associés à l'utilisation de l'asénapine dans les essais cliniques, ont été la somnolence et l'anxiété. Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées. D'autres EIs graves sont présentés de façon plus détaillée en rubrique 4.4.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les incidences des EI associés au traitement par asénapine sont représentées dans le tableau suivant. Le tableau présente les effets indésirables signalés lors des essais cliniques et/ou après la commercialisation.

Tous les EI sont répertoriés par classe de systèmes d'organes et fréquence ; très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|--|---------------|---|---|-----------------------------------|------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | Neutropénie | |
| Affections du système immunitaire | | | Réactions allergiques | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Prise de poids Augmentation de l'appétit | Hyperglycémie | | |
| Affections psychiatriques | Anxiété | | | | |
| Affections du système nerveux | Somnolence | Dystonie Akathisie Dyskinésie Parkinsonisme Sédation Etourdissements Dysgueusie | Syncope Crise d'épilepsie Troubles extrapyramidaux Dysarthrie Syndrome des jambes sans repos | Syndrome malin des neuroleptiques | |
| Affections oculaires | | | | Troubles de l'accommodation | |
| Affections cardiaques | | | Bradycardie sinusale Bloc de branche Intervalle QT prolongé sur l'électrocardiogramme Tachycardie sinusale | | |
| Affections vasculaires | | | Hypotension orthostatique Hypotension | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | Embolie pulmonaire | |

| Classe de systèmes d'organes | Très fréquent | Fréquent | Peu fréquent | Rare | Fréquence indéterminée |
|--|---------------|--|--|------------------------------|---|
| Affections gastro-intestinales | | Hypoesthésie buccale Nausées Hypersalivation | Langue gonflée Dysphagie Glossodynie Paresthésie buccale Lésions de la muqueuse buccale (ulcérations, vésicules et inflammation) | | |
| Affections hépato-biliaires | | Alanine aminotransférase augmentée | | | |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | | | | Chutes* |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | | Rigidité musculaire | | Rhabdomyolyse | |
| Affections gravidiques, puerpérales et périnatales | | | | | Syndrome de sevrage médicamenteux néonatal (voir section 4.6) |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | Dysfonctionnement sexuel Aménorrhée | Gynécomastie Galactorrhée | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fatigue | | | |

* Voir paragraphe « Chutes » ci-dessous

Description d'effets indésirables sélectionnés

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Dans les essais cliniques, l'incidence des symptômes extrapyramidaux était plus élevée chez les patients traités par asénapine par rapport à ceux traités par placebo (15,4 % vs 11,0 %).

Dans les essais à court terme (6 semaines) dans la schizophrénie, il semble y avoir une relation dose-réponse pour l'akathisie chez les patients traités par asénapine, et pour le parkinsonisme, il y avait une tendance augmentée avec des posologies plus élevées.

D'après une petite étude pharmacocinétique, les patients pédiatriques semblaient être plus sensibles à la survenue de dystonies avec la dose initiale d'asénapine lorsque le schéma d'augmentation progressive de la dose n'avait pas été suivi (voir rubrique 5.2). L'incidence des dystonies dans les essais cliniques pédiatriques utilisant un schéma d'augmentation progressive de la dose était similaire à celle observée dans les essais chez l'adulte.

Prise de poids

Dans l'ensemble des études cliniques à court terme et à long terme dans la schizophrénie et les manies bipolaires chez l'adulte, la variation moyenne du poids corporel pour l'asénapine était de 0,8 kg. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme sur la schizophrénie était de 5,3 % pour l'asénapine comparée à 2,3 % pour le placebo. La proportion de sujets ayant une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et la fin de l'essai) dans les essais à court terme à doses variables sur les troubles maniaques bipolaires était de 6,5 % pour l'asénapine comparée à 0,6 % pour le placebo.

Dans une étude d'efficacité et de sécurité à dose fixe, d'une durée de 3 semaines, contrôlée versus placebo, randomisée, menée chez des patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans atteints de troubles bipolaires de type I, la modification moyenne du poids, entre le début et la fin de l'essai pour le placebo et l'asénapine 2,5 mg, 5 mg et 10 mg deux fois par jour était de 0,48, 1,72, 1,62 et 1,44 kg, respectivement. La proportion de sujets avec une prise de poids cliniquement significative (prise de poids $\geq 7\%$ entre le début et le 21^{ème} jour) était de 14,1 % pour l'asénapine 2,5 mg deux fois par jour, 8,9 % pour l'asénapine 5 mg deux fois par jour et 9,2 % pour l'asénapine 10 mg deux fois par jour, comparée à 1,1 % pour le placebo. Dans l'étude d'extension à long terme (50 semaines), un total de 34,8 % des sujets a présenté une prise de poids cliniquement significative (c'est-à-dire une prise de poids $\geq 7\%$ à la fin de l'essai). La prise de poids moyenne globale (écart type) à la fin de l'étude était de 3,5 (5,76) kg.

Hypotension orthostatique

L'incidence de l'hypotension orthostatique chez les sujets âgés était de 4,1 % comparée à 0,3 % dans la population de l'étude combinée de phase 2/3.

Chutes

Des chutes peuvent survenir suite à un ou plusieurs effets indésirables tels que : somnolence, hypotension orthostatique, sensations vertigineuses, symptômes extrapyramidaux.

Enzymes hépatiques

Des élévations transitoires, asymptomatiques des transaminases hépatiques, de l'alanine transférase (ALAT), de l'aspartate transférase (ASAT) ont été fréquemment observées, particulièrement au début du traitement.

Autres conclusions

Des effets cérébro-vasculaires ont été observés chez les patients traités par asénapine mais il n'a pas été démontré une incidence augmentée par rapport à celle qui était attendue chez des adultes entre 18 et 65 ans.

L'asénapine a des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie et une paresthésie buccales peuvent apparaître directement après administration et se dissipent habituellement en 1 heure.

Depuis la commercialisation, il a été rapporté des réactions d'hypersensibilité graves chez des patients traités par l'asénapine, comprenant des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes, des angio-œdèmes, des gonflements de la langue et de la gorge (œdèmes pharyngés).

Population pédiatrique

L'asénapine n'est pas indiquée dans le traitement des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

Les effets indésirables cliniquement pertinents, identifiés dans les études pédiatriques menées dans les troubles bipolaires et la schizophrénie, ont été similaires à ceux observés dans les études menées chez l'adulte dans les troubles bipolaires et la schizophrénie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ et au moins deux fois le taux rapporté avec le placebo) chez les patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I étaient : somnolence, sédation, étourdissements, dysgueusie, hypoesthésie buccale, paresthésie buccale, nausées, augmentation de l'appétit, fatigue et prise de poids (voir *Prise de poids* ci-dessus).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (proportion de patients $\geq 5\%$ et au moins deux fois le taux rapporté avec le placebo) chez les patients pédiatriques atteints de schizophrénie étaient : somnolence, sédation, akathisie, étourdissements et hypoesthésie buccale. Une incidence statistiquement significative plus élevée de patients avec une prise de poids $\geq 7\%$ (entre l'état initial et la fin de l'étude) a été observée avec Sycrest 2,5 mg deux fois par jour (9,5 %) et Sycrest 5 mg deux fois par jour (13,1 %) par rapport au placebo (3,1 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

Quelques cas de surdosage ont été observés dans le programme de l'asénapine. Les doses estimées rapportées étaient comprises entre 15 et 400 mg. Dans la plupart des cas, il n'était pas évident de savoir si l'asénapine avait été prise par voie sublinguale. Les effets indésirables associés au traitement incluait agitation et confusion, akathisie, dystonie orofaciale, sédation et résultats d'ECG asymptomatiques (bradycardie, complexes supraventriculaires, retard de conduction intraventriculaire).

Aucune information spécifique n'est disponible sur le traitement du surdosage par Sycrest. Il n'existe aucun antidote spécifique à Sycrest. La possibilité de l'implication de plusieurs médicaments doit être prise en compte. Un suivi cardiovasculaire est nécessaire pour déceler de possibles arythmies et la prise en charge du surdosage doit se concentrer sur le traitement d'accompagnement en maintenant une oxygénation et une ventilation adéquates des voies aériennes et sur la prise en charge des symptômes. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités à l'aide de mesures appropriées, telles que des perfusions intraveineuses et/ou des agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine ne doivent pas être utilisées, puisque les stimulations bêta peuvent aggraver l'hypotension dans le contexte de blocage alpha induit par Sycrest). En présence de symptômes extra-pyramidaux sévères, des médicaments anticholinergiques doivent être administrés. Un suivi et une surveillance médicaux étroits doivent être maintenus jusqu'au rétablissement du patient.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Psycholeptiques, antipsychotiques, code ATC : N05AH05

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'asénapine n'est pas complètement élucidé. Cependant, selon la pharmacologie de son récepteur, il semble que l'efficacité de l'asénapine provient de l'association de son activité antagoniste au niveau des récepteurs D2 et 5-HT2A. Les activités sur d'autres récepteurs, par ex. les récepteurs 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 et α 2-adrénérgiques, peuvent également contribuer aux effets cliniques de l'asénapine.

Effets pharmacodynamiques

L'asénapine montre une grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6, 5-HT7, les récepteurs dopaminergiques D2, D3, D4 et D1, les récepteurs α 1 et α 2-adrénérgiques et les récepteurs H1 de l'histamine ainsi qu'une affinité modérée

pour les récepteurs H2. Dans les essais *in vitro*, l'asénapine agit en tant qu'antagoniste de ces récepteurs. L'asénapine n'a pas d'affinité notable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques.

Efficacité clinique

Efficacité clinique sur les troubles bipolaires de type I

L'efficacité de l'asénapine dans le traitement d'un épisode maniaque ou mixte de troubles bipolaires de type I avec ou sans composantes psychotiques selon le DSM-IV a été évaluée dans deux essais de 3 semaines au schéma similaire, randomisés, en double aveugle, à doses variables, contrôlés versus placebo et comparateur actif (olanzapine) en monothérapie incluant respectivement 488 et 489 patients. Tous les patients répondaient aux critères diagnostiques de troubles bipolaires de type I, d'épisode maniaque récent (DSM-IV 296.4x), ou mixte (DSM-IV 296.6x) du Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4^{ème} Edition (DSM-IV) et avaient un score ≥ 20 à la sélection et à l'inclusion selon l'échelle de manie de Young (YMRS). Les patients à cycles rapides ont été exclus de ces études. L'asénapine a démontré une efficacité supérieure au placebo sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines. Les estimations de point [IC 95 %] pour le changement depuis les valeurs initiales jusqu'au critère d'évaluation selon YMRS utilisant l'analyse LOCF dans les deux études étaient les suivantes :

-11,5 [-13,0 ; -10,0] pour l'asénapine vs -7,8 [-10,0 ; -5,6] pour le placebo et

-10,8 [-12,3 ; -9,3] pour l'asénapine vs -5,5 [-7,5 ; -3,5] pour le placebo.

Une différence statistiquement significative entre l'asénapine et le placebo a été observée dès le 2^{ème} jour.

Les patients des deux études pivot de 3 semaines ont été observés 9 semaines supplémentaires au cours d'une étude d'extension. Le maintien de l'effet pendant l'épisode après 12 semaines de traitement randomisé a été démontré dans cette étude.

Dans un essai en double aveugle, à dose fixe, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo, d'une durée de 3 semaines, menée chez des sujets atteints de troubles bipolaires de type I avec un épisode maniaque aigu ou mixte concernant 367 patients, parmi lesquels 126 recevaient un placebo, 122 recevaient de l'asénapine 5 mg deux fois par jour et 119 recevaient de l'asénapine 10 mg deux fois par jour, l'hypothèse principale d'efficacité a été atteinte. Les deux doses d'asénapine (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) ont été supérieures au placebo et ont montré une amélioration statistiquement significative de la variation du score total YMRS entre le 21^{ème} jour et la valeur initiale par rapport au placebo. Basée sur une analyse LOCF incluant tous les patients traités, la différence par les moindres carrés de la variation moyenne du score total YMRS, entre les valeurs initiales et le 21^{ème} jour, entre l'asénapine 5 mg deux fois par jour et le placebo, était -3,1 points (IC 95 % [-5,7 ; -0,5] ; $p = 0,0183$). La différence par les moindres carrés de la variation moyenne du score total YMRS, entre les valeurs initiales et le 21^{ème} jour, entre l'asénapine 10 mg deux fois par jours et le placebo, était -3,0 points (IC 95 % [-5,6 ; -0,4] ; $p = 0,0244$). Une différence statistiquement significative entre l'asénapine et le placebo a été observée dès le 2^{ème} jour. Dans cet essai à court terme, contrôlé à dose fixe, il n'a pas été mis en évidence de bénéfice supplémentaire avec une dose de 10 mg deux fois par jour comparée à une dose de 5 mg deux fois par jour.

Dans un essai contrôlé versus placebo sur 12 semaines incluant 326 patients atteints d'un épisode maniaque ou mixte de troubles bipolaires de type I, avec ou sans composantes psychotiques, qui étaient partiellement non répondeurs au lithium ou au valproate, en monothérapie, pendant 2 semaines à des concentrations sériques thérapeutiques, l'ajout d'asénapine en traitement adjuvant a entraîné une efficacité supérieure par rapport au lithium ou au valproate en monothérapie à la semaine 3 (les estimations de point [IC 95 %] pour le changement depuis les valeurs initiales jusqu'au critère d'évaluation selon YMRS utilisant l'analyse LOCF étaient -10,3 [-11,9 ; -8,8] pour l'asénapine et -7,9 [-9,4 ; -6,4] pour le placebo) et à la semaine 12 (-12,7 [-14,5 ; -10,9] pour l'asénapine et -9,3 [-11,8 ; -7,6] pour le placebo) sur la réduction des symptômes maniaques.

Population pédiatrique

L'asénapine n'est pas indiquée dans le traitement des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

La sécurité et l'efficacité de Sycrest a été évaluée chez 403 patients pédiatriques atteints de troubles bipolaires de type I, inclus dans une seule étude d'une durée de 3 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo, parmi lesquels 302 patients ont reçu Sycrest à des doses fixes de 2,5 à 10 mg deux fois par jour. Les résultats d'étude ont montré une supériorité statistiquement significative, pour les trois doses de Sycrest, dans l'amélioration du score total de l'échelle de manie de Young (YMRS) par rapport au placebo, entre l'état initial et le 21^{ème} jour. L'efficacité à long terme n'a pu être établie dans une étude d'extension ouverte, de 50 semaines, non contrôlée. Les effets indésirables cliniquement significatifs identifiés dans les études pédiatriques ont été généralement similaires à ceux observés dans les études menées chez les adultes. Cependant, les effets indésirables du traitement relatifs à la prise de poids et au profil lipidique ont semblé être plus importants que les effets observés dans les études menées chez l'adulte.

L'efficacité de Sycrest n'a pas été démontrée dans une étude de 8 semaines, à doses fixes de 2,5 et 5 mg deux fois par jour, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, menée chez 306 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de schizophrénie.

Les études pédiatriques avec Sycrest ont été réalisées en utilisant des comprimés sublinguaux aromatisés. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Sycrest dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans les troubles bipolaires de type I (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à l'administration sublinguale, l'asénapine est rapidement absorbée avec un pic des concentrations plasmatiques survenant entre 0,5 et 1,5 heures. La biodisponibilité absolue de l'asénapine par voie sublinguale à 5 mg est de 35 %. La biodisponibilité absolue de l'asénapine avalée est faible (< 2 % sous forme de comprimé oral). L'absorption d'eau quelques (2 ou 5) minutes après l'administration de l'asénapine a entraîné une exposition réduite (19 % et 10 %, respectivement) à l'asénapine. En conséquence, il faut éviter de manger et de boire pendant 10 minutes après administration (voir rubrique 4.2).

Distribution

L'asénapine est rapidement distribuée et possède un large volume de distribution (environ 20-25 L/kg), ce qui indique une vaste distribution extravasculaire. L'asénapine est fortement liée (95 %) aux protéines plasmatiques, y compris l'albumine et l' α 1-glycoprotéine acide.

Biotransformation

L'asénapine est largement métabolisée. La glucuronidation directe (médiée par UGT1A4) et le cytochrome P450 (essentiellement CYP1A2, avec les contributions de 2D6 et 3A4) médiés par l'oxydation et la déméthylation sont les principales voies métaboliques de l'asénapine. Dans une étude *in vivo* menée chez l'homme avec de l'asénapine radio-marquée, l'entité médicamenteuse prédominante dans le plasma était l'asénapine N⁺-glucuronide ; les autres incluaient la N-desméthylasénapine, la N-desméthylasénapine N-carbamoyl glucuronide, et l'asénapine inchangée en plus faibles quantités. L'activité de Sycrest est principalement due à la molécule mère.

L'asénapine est un faible inhibiteur du CYP2D6. L'asénapine n'induit pas d'activités de CYP1A2 ou CYP3A4 dans les hépatocytes humaines en culture. L'administration concomitante d'asénapine et d'inhibiteurs, d'inducteurs ou de substrats connus de ces voies métaboliques a été étudiée dans une série d'essais sur les interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5).

Élimination

L'asénapine est un composé à clairance élevée, avec une clairance après administration intraveineuse de 52 L/h. Dans une étude sur le bilan pondéral, la majorité de la dose radioactive était récupérée dans les urines (environ 50 %) et les selles (environ 40 %), avec seulement une faible quantité éliminée

dans les selles (5-16 %) sous forme de composé inchangé. Suite à une phase de distribution initiale plus rapide, la demi-vie terminale de l'asénapine est d'environ 24 h.

Linéarité/non-linéarité

L'augmentation de la dose de 5 à 10 mg deux fois par jour (un doublement de la dose) entraîne des augmentations moindres que la linéarité (1,7 fois) à la fois sur l'étendue de l'exposition et sur la concentration maximum. Cette augmentation moindre qu'une augmentation proportionnelle de la C_{max} et de l'ASC avec la dose peut être attribuée aux limitations de la capacité d'absorption de la muqueuse buccale après administration sublinguale.

Lors d'une administration deux fois par jour, l'équilibre est atteint dans les 3 jours. Globalement, le profil pharmacocinétique de l'asénapine à l'état d'équilibre est similaire au profil pharmacocinétique d'une dose unique.

Profil pharmacocinétique dans les populations particulières

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique de l'asénapine était similaire chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B) et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), il a été observé une augmentation de 7 fois de l'exposition à l'asénapine (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique de l'asénapine suite à une dose unique de 5 mg d'asénapine était similaire parmi les sujets atteints de différents degrés d'insuffisance rénale et parmi les sujets ayant une fonction rénale normale.

Il n'y a aucune donnée avec l'asénapine chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère dont la clairance à la créatinine est inférieure à 15 mL/min.

Sujets âgés

Chez les patients âgés (entre 65 et 85 ans), l'exposition à l'asénapine est environ 30 % supérieure à celle chez les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique (enfants et adolescents)

Dans une étude pharmacocinétique réalisée avec des comprimés sublinguaux non aromatisés à la dose de 5 mg deux fois par jour, le profil pharmacocinétique de l'asénapine chez les patients adolescents (12 à 17 ans, inclus) est similaire à celui observé chez les adultes. Chez les adolescents, la dose de 10 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de l'exposition par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour.

Dans une seconde étude pharmacocinétique réalisée avec des comprimés sublinguaux aromatisés, la dose de 10 mg deux fois par jour dans une population pédiatrique (âgée 10 à 17 ans inclus) a entraîné une augmentation approximativement proportionnelle de l'exposition à l'asénapine par rapport à la dose de 5 mg deux fois par jour.

Sexe

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué qu'il n'y a aucune preuve de différence liée au sexe dans le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

Origine ethnique

Une analyse pharmacocinétique de population n'a révélé aucun effet clinique pertinent de l'origine ethnique sur le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

Statut tabagique

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que le tabagisme, qui induit le CYP1A2, n'a aucun effet sur la clairance de l'asénapine. Dans une étude dédiée, le tabagisme concomitant pendant

l'administration d'une dose sublinguale unique de 5 mg n'a eu aucun effet sur le profil pharmacocinétique de l'asénapine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme selon les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité. Des études de toxicité en administration répétée menées chez le rat et le chien ont révélé essentiellement des effets pharmacologiques dose-limitant tels qu'une sédation. En outre, des effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et des troubles du cycle oestrogénique ont été observés. Chez les chiens, des doses orales élevées ont entraîné une hépatotoxicité non observée après administration intraveineuse chronique. L'asénapine possède une affinité pour les tissus contenant de la mélanine. Cependant, les expérimentations *in vitro* n'ont dénoté aucune phototoxicité. De plus, l'examen histopathologique des yeux des chiens recevant un traitement chronique par asénapine n'a révélé aucun signe de toxicité oculaire, ce qui démontre l'absence de danger phototoxique. L'asénapine n'était pas génotoxique dans une batterie de tests. Dans les études sur la carcinogénicité sous-cutanée menées chez des rats et des souris, aucune augmentation des incidences tumorales n'a été observée. Dans des études non-cliniques, des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, relevant un faible intérêt à l'utilisation clinique.

L'asénapine n'a pas altéré la fécondité chez les rats et ne s'est pas avéré tératogène chez le rat et le lapin. Une embryotoxicité a été observée dans des études toxicologiques sur la reproduction menées chez des rats et des lapins. L'asénapine a entraîné une toxicité maternelle légère et un léger retard de développement du squelette fœtal. Suite à l'administration orale à des lapines gravides pendant la phase d'organogenèse, l'asénapine a eu un effet néfaste sur le poids corporel à une dose élevée de 15 mg.kg⁻¹ deux fois par jour. À cette dose, le poids corporel du fœtus a diminué. Lorsque l'asénapine était administrée par voie intraveineuse à des lapines gravides, aucun signe d'embryotoxicité n'a été observé. Chez les rats, une toxicité embryo-fœtale (pertes post-implantation accrues, perte de poids fœtal et retard de l'ossification) a été observée suite à l'administration orale ou intraveineuse pendant l'organogenèse ou la gestation. Une mortalité néonatale accrue a été observée parmi la progéniture des rates traitées pendant la gestation et la lactation. Une étude d'adoption croisée a conclu que l'asénapine induit des pertes péri- et post-natales dues à la dégradation des nouveaux-nés plutôt que par l'altération du comportement de lactation des mères.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélatine
Mannitol (E421)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium/aluminium pelables dans des boîtes de 20, 60 ou 100 comprimés sublinguaux par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/640/004

EU/1/10/640/005

EU/1/10/640/006

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 septembre 2010

Date de dernier renouvellement : 05 mai 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg, Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (5 mg)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sycrest 5 mg comprimés sublinguaux
asénapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé sublingual contient 5 mg d'asénapine (sous forme de maléate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés sublinguaux
60 comprimés sublinguaux
100 comprimés sublinguaux

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sublinguale.
Plaquette pelable. Ne pas écraser, mâcher ou avaler.
Laisser fondre le comprimé sous la langue jusqu'à dissolution.
Ne pas manger ou boire pendant 10 minutes suivant la prise du comprimé.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/640/001 20 comprimés sublinguaux
EU/1/10/640/002 60 comprimés sublinguaux
EU/1/10/640/003 100 comprimés sublinguaux

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sycrest 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUES**

PLAQUETTE (5 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sycrest 5 mg comprimés sublinguaux
asénapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR (10 mg)****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Sycrest 10 mg comprimés sublinguaux
asénapine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé sublingual contient 10 mg d'asénapine (sous forme de maléate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés sublinguaux
60 comprimés sublinguaux
100 comprimés sublinguaux

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie sublinguale.
Plaquette pelable. Ne pas écraser, mâcher ou avaler.
Laisser fondre le comprimé sous la langue jusqu'à dissolution.
Ne pas manger ou boire pendant 10 minutes suivant la prise du comprimé.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Pays-Bas

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/640/004 20 comprimés sublinguaux
EU/1/10/640/005 60 comprimés sublinguaux
EU/1/10/640/006 100 comprimés sublinguaux

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sycrest 10 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (10 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sycrest 10 mg comprimés sublinguaux
asénapine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

N.V. Organon

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Sycrest 5 mg comprimés sublinguaux Sycrest 10 mg comprimés sublinguaux asénapine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sycrest et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sycrest
3. Comment prendre Sycrest
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sycrest
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sycrest et dans quel cas est-il utilisé ?

Sycrest contient la substance active asénapine. Ce médicament appartient à une classe de médicaments appelés antipsychotiques. Sycrest est utilisé dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte. Les médicaments antipsychotiques agissent sur les substances chimiques qui permettent la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Les maladies qui touchent le cerveau, telles que les troubles bipolaires de type I, peuvent être dues au déséquilibre de certaines substances chimiques dans le cerveau, telles que la dopamine et la sérotonine, et ces déséquilibres peuvent donner lieu aux symptômes dont vous souffrez. Le mécanisme d'action précis de ce médicament est méconnu, mais, il semblerait rééquilibrer ces substances chimiques.

Les épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires de type I constituent un état dont les symptômes sont la sensation d'être drogué, une énergie excessive, le besoin de beaucoup moins de sommeil que d'habitude, une élocution très rapide avec des idées qui fusent et parfois une irritabilité intense.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sycrest ?

Ne prenez jamais Sycrest

Si vous êtes allergique à l'asénapine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Sycrest.

Sycrest n'a pas été étudié chez les patients âgés atteints de démence. Cependant, les patients âgés atteints de démence qui reçoivent d'autres types de médicaments similaires peuvent présenter un risque accru d'attaque ou de décès. Sycrest n'est pas indiqué pour le traitement des patients âgés atteints de démence et son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe particulier de patients.

Sycrest peut entraîner une pression artérielle basse. Pendant les premiers stades de traitement, certains patients peuvent s'évanouir, en particulier en se relevant après avoir été en position couchée ou assise. Ce phénomène se dissipe généralement de lui-même mais parlez-en à votre médecin si tel n'est pas le cas. Il pourrait être nécessaire d'adapter votre posologie.

L'asénapine peut provoquer une somnolence, des baisses soudaines de la pression artérielle lorsque vous vous mettez debout, des sensations vertigineuses et des modifications de votre capacité à bouger et à garder l'équilibre, qui peuvent entraîner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. Les patients à risque de chute doivent être évalués avant la prescription d'asénapine.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez

- des mouvements rythmiques involontaires de la langue, de la bouche et du visage. L'arrêt de Sycrest pourrait être nécessaire.
- de la fièvre, une raideur musculaire sévère, de la transpiration ou un niveau de conscience diminué (un trouble appelé « syndrome malin des neuroleptiques »). Un traitement médical immédiat pourrait être nécessaire.

Vérifier avec votre médecin ou pharmacien avant de prendre Sycrest :

- si on vous a déjà diagnostiqué une maladie dont les symptômes incluent une température corporelle élevée et une raideur musculaire (également connue sous le nom de « Syndrome Malin des Neuroleptiques »).
- si vous avez déjà souffert de mouvements anormaux de la langue ou du visage (dyskinésie tardive).
Vous devez savoir que ces deux maladies peuvent être dues à ce type de médicament.
- si vous souffrez d'une maladie cardiaque ou que vous recevez un traitement pour une maladie cardiaque qui vous rend sujet à une pression artérielle basse
- si vous êtes diabétique ou sujet au diabète
- si vous souffrez de la maladie de Parkinson ou de démence
- si vous êtes épileptique (crises d'épilepsie)
- si vous éprouvez des difficultés à avaler (dysphagie)
- si vous souffrez de troubles hépatiques graves. Si tel est le cas, vous ne devez pas prendre Sycrest
- si vous avez des difficultés à contrôler votre température corporelle
- si vous avez des pensées suicidaires
- si vous avez des taux anormalement élevés de prolactine dans le sang (hyperprolactinémie)

Si vous souffrez de l'une de ces maladies, pensez à le signaler à votre médecin puisqu'il/elle voudra peut-être ajuster votre posologie ou vous surveiller pendant quelque temps. Contactez également votre médecin immédiatement si l'une de ces maladies se développe ou s'aggrave pendant le traitement par Sycrest.

Enfants et adolescents

L'utilisation de Sycrest n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Sycrest

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent réduire ou augmenter l'effet de Sycrest.

Si vous prenez d'autres médicaments, Sycrest doit être pris en dernier.

Vous devez indiquer à votre médecin si vous prenez des antidépresseurs (particulièrement la fluvoxamine, la paroxétine ou la fluoxétine), puisqu'il peut être nécessaire de modifier votre posologie de Sycrest ou d'antidépresseur.

Vous devez indiquer à votre médecin si vous prenez des médicaments contre la maladie de Parkinson (comme de la lévodopa), puisque ce médicament pourrait les rendre moins efficaces.

Comme Sycrest agit principalement sur le cerveau, des interactions provenant d'autres médicaments (ou alcool) qui agissent sur le cerveau pourraient survenir en raison d'un effet additif sur la fonction cérébrale.

Comme Sycrest peut abaisser la pression artérielle, Sycrest doit être utilisé avec précaution quand il est pris avec d'autres médicaments abaissant la pression artérielle.

Sycrest avec des aliments, boissons et de l'alcool

Ne mangez et ne buvez pas pendant 10 minutes après avoir pris ce médicament.

Vous devez éviter de boire de l'alcool lorsque vous prenez ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Sycrest si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous le prescrit. Si vous prenez ce médicament et que vous tombez enceinte ou prévoyez de tomber enceinte, demandez dès que possible à votre médecin si vous pouvez continuer de prendre Sycrest.

Les symptômes suivants peuvent apparaître chez les nouveau-nés dont les mères ont utilisé Sycrest durant le dernier trimestre (les trois derniers mois de leur grossesse): tremblement, raideur et/ou faiblesse musculaire, somnolence, agitation, problèmes de respiration et difficulté à s'alimenter. Si votre bébé développe l'un de ces symptômes, vous devez contacter votre médecin.

N'allaitez pas pendant le traitement par Sycrest.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sycrest peut entraîner une somnolence ou une sédation. Par conséquent, assurez-vous que votre concentration et votre attention ne sont pas affectées avant de conduire ou d'utiliser des machines.

3. Comment prendre Sycrest

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé sublingual de 5 mg ou de 10 mg deux fois par jour. Une dose doit être prise le matin et une dose doit être prise le soir.

Instructions d'utilisation

Sycrest est destiné à un usage sublingual.

Sycrest est déconseillé si vous êtes incapable de prendre le comprimé comme décrit ci-dessous. Si vous êtes incapable de prendre le médicament comme décrit ci-dessous, le traitement peut ne pas être efficace pour vous.

- Ne sortez pas de comprimé sublingual de la plaquette avant d'être prêt(e) à le prendre.
- Veillez à avoir les mains sèches avant de toucher le comprimé.
- N'appuyez pas sur le comprimé à travers la plaquette. Ne découpez, ni ne déchirez la plaquette.
- Décollez la languette de couleur (Figure 1).
- Sortez délicatement le comprimé (Figure 2). N'écrasez pas le comprimé.
- Pour garantir une absorption optimale, placez le comprimé sous la langue et attendez qu'il se dissolve complètement (Figure 3). Le comprimé se dissoudra dans la salive en quelques secondes.
- N'avalez pas ou ne mâchez pas le comprimé.
- Ne mangez et ne buvez pas pendant 10 minutes après avoir pris le comprimé.

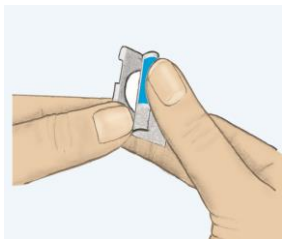


Figure 1

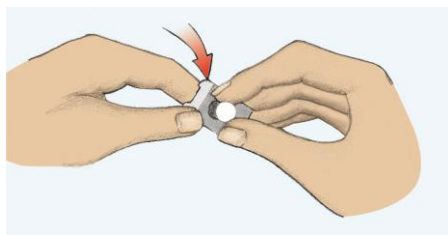


Figure 2



Figure 3

Si vous avez pris plus de Sycrest que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Sycrest, contactez un médecin immédiatement. Prenez votre boîte de médicament avec vous. En cas de surdosage, vous pourriez vous sentir endormi(e) ou fatigué(e), ou faire des mouvements corporels anormaux, avoir des problèmes pour vous tenir debout et pour marcher, vous sentir étourdi(e) à cause d'une pression artérielle basse et vous sentir agité(e) ou confus(e).

Si vous oubliez de prendre Sycrest

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante comme d'habitude. Si vous oubliez deux doses ou plus, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Sycrest

Si vous arrêtez de prendre Sycrest, vous perdrez les effets de ce médicament. Vous ne devez pas arrêter de prendre ce médicament sauf si votre médecin vous le demande au risque de voir vos symptômes réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des effets indésirables graves ont été rapportés avec ce médicament. Demandez immédiatement un avis médical si vous avez l'un des symptômes suivants :

- réactions allergiques (il s'agit habituellement d'une association d'effets tels que difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, rash cutané, démangeaisons et augmentation du rythme cardiaque
- augmentation soudaine de la température du corps avec transpiration, rythme cardiaque rapide, raideur musculaire sévère, confusion et variation de la pression artérielle pouvant entraîner le coma
- convulsions, crises d'épilepsie
- évanouissement
- chutes pouvant survenir suite à un ou plusieurs effets indésirables tels que : somnolence, baisses soudaines de la pression artérielle lorsque vous vous mettez debout, sensations vertigineuses et modifications de votre capacité à bouger et à garder l'équilibre.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez :

- des signes d'augmentation du taux de sucre dans le sang tels que soif, faim ou urines excessives, faiblesse ou aggravation d'un diabète
- mouvements répétitifs involontaires de la langue ou autres mouvements incontrôlables de la langue, de la bouche, des joues ou de la mâchoire qui peuvent s'étendre aux bras ou aux jambes

D'autres effets indésirables rapportés avec ce médicament incluent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10)

- anxiété
- somnolence

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- prise de poids
- augmentation de l'appétit
- contractions musculaires lentes ou soutenues
- agitation
- contractions musculaires involontaires
- mouvements lents, tremblements
- sédation
- étourdissements
- nausées
- modification du goût
- sensation d'engourdissement de la langue ou dans la bouche
- augmentation de la salive (écoulement de bave)
- rigidité musculaire
- fatigue
- augmentation du taux de protéines du foie

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- mouvements musculaires anormaux : un grand nombre de symptômes connus sous le nom de symptômes extrapyramidaux (SEP) qui peuvent inclure un ou plusieurs des symptômes suivants : mouvements anormaux des muscles, de la langue ou de la mâchoire, contractions musculaires lentes ou soutenues, spasmes musculaires, tremblements (frissonnements), mouvements anormaux des yeux, contractions musculaires involontaires, mouvements ralentis, ou agitation
- sensations désagréables dans les jambes (aussi appelées syndrome des jambes sans repos)
- problèmes d'élocution
- rythme cardiaque anormalement ralenti ou accéléré
- bloc cardiaque
- électrocardiogramme anormal (allongement de l'intervalle QT)
- pression artérielle basse après s'être levé
- pression artérielle basse
- picotements de la langue ou dans la bouche
- langue gonflée ou douloureuse
- difficulté à avaler
- ulcères, douleurs, rougeurs, gonflements et cloques à l'intérieur de la bouche
- dysfonctionnement sexuel
- irrégularité des règles

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)

- modifications des taux de globules blancs
- difficultés d'accommodation des yeux
- caillots sanguins dans les vaisseaux pulmonaires sanguins entraînant une douleur à la poitrine et une difficulté respiratoire
- trouble musculaire se présentant comme des douleurs et des maux inexpliqués
- hypertrophie mammaire masculine
- écoulement de lait ou de liquide des seins

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de**

déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Sycrest

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sycrest

- La substance active est l'asénapine.
- Chaque comprimé sublingual de Sycrest 5 mg contient 5 mg d'asénapine.
- Chaque comprimé sublingual de Sycrest 10 mg contient 10 mg d'asénapine.
- La quantité exacte est indiquée sur votre boîte de comprimés Sycrest.
- Les autres composants sont la gélatine et le mannitol (E421).

Qu'est-ce que Sycrest et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sublinguaux de 5 mg sont des comprimés ronds blancs à blanc cassé portant un « 5 » sur une face.

Les comprimés sublinguaux de 10 mg sont des comprimés ronds blancs à blanc cassé portant un « 10 » sur une face.

Les comprimés sublinguaux se présentent dans des plaquettes pelables contenant 10 comprimés chacune. Les boîtes peuvent contenir 20, 60 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
Pays-Bas

Fabricant

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg, Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. - клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: +45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0)
89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 80091 11
Mailbox@vianex.gr

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260
medinfo.ROI@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania atstovybė
Tel.: +370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Nederland

N.V. Organon
Tel: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.belnelux@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Österreich

Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.austria@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 218705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Organon Italia S.r.l.

Tel: +39 06 90259059

dpoc.italy@organon.com

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch

Τηλ: +357 22866730

dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība

Tel: +371 66968876

dpoc.latvia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.

Tel: +421 2 44 88 98 88

dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520

dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB

Tel: +46 8 502 597 00

dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited

Tel: +44 (0) 208 159 3593

medicalinformationuk@organon.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.