

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **SAPHRIS[®]**

(comprimés sublinguaux d'asénapine)

asénapine à 5 mg et à 10 mg, sous forme de maléate d'asénapine

Antipsychotique

Fabriqué par :
Organon Canada Inc.
16766, route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7

Date de révision :
le 27 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 250558

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	30
SURDOSAGE.....	32
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	32
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
ÉTUDES CLINIQUES	37
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	51

SAPHRIS®

(comprimés sublinguaux d'asénapine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/teneur	Ingrédients non médicinaux
Sublinguale	Comprimés à 5 mg et à 10 mg	Gélatine, mannitol

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

Schizophrénie

SAPHRIS® (asénapine) en comprimé sublingual est indiqué dans le traitement de la schizophrénie.

Trouble bipolaire

SAPHRIS® est indiqué dans le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I. SAPHRIS® peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le lithium ou le divalproex sodique comme traitement de courte durée (voir ÉTUDES CLINIQUES).

Les médecins qui décident de prescrire SAPHRIS® sur de longues périodes doivent réévaluer périodiquement les risques et les bénéfices associés au traitement à long terme pour chaque patient.

Personnes âgées (> 65 ans) :

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – encadré sur les mises en garde et précautions importantes et Populations particulières.

SAPHRIS® doit être administré avec prudence chez les patients âgés. On dispose de données limitées sur l'innocuité et l'efficacité du médicament chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de SAPHRIS® n'ont pas été établies pour une utilisation en pédiatrie. SAPHRIS® n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières).

CONTRE-INDICATIONS

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème, ont été observées chez des patients traités au moyen de l'asénapine. Par conséquent, SAPHRIS® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament ou à l'un des ingrédients du produit (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mortalité accrue chez les patients âgés atteints de démence

Le risque de décès chez les patients âgés atteints de démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé que chez les patients recevant un placebo. L'analyse de 13 études contrôlées par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques (durée modale de traitement de 10 semaines) et regroupant ce type de patients a révélé un taux de décès moyen 1,6 fois plus élevé chez les patients traités avec le médicament. Bien que les causes de décès aient été variées, la plupart semblaient d'origine cardiovasculaire (p. ex., insuffisance cardiaque, mort subite) ou infectieuse (p. ex., pneumonie) [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Emploi chez les patients âgés atteints de démence].

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème, ont été observées chez des patients traités au moyen de l'asénapine. Dans plusieurs cas, ces réactions sont survenues après la première dose. Parmi ces réactions d'hypersensibilité, on comptait : anaphylaxie, angioœdème, hypotension, tachycardie, œdème de la langue, dyspnée, respiration sifflante et éruptions cutanées. Les patients doivent être informés des signes et des symptômes d'une réaction allergique grave (p. ex., difficulté à respirer, démangeaisons, enflure du visage, de la langue et de la gorge ou sensation de tête légère). Les patients doivent être avisés de consulter d'urgence un médecin, s'ils présentent un de ces signes ou de ces symptômes.

Généralités

Régulation de la température corporelle : L'incapacité de l'organisme à réduire la température corporelle centrale a été attribuée aux antipsychotiques. Toutefois, d'après les études cliniques, il semble que SAPHRIS[®] ne soit pas associé à un dérèglement de la température corporelle d'importance clinique. On doit tout de même prendre des précautions particulières lorsqu'on prescrit SAPHRIS[®] à des patients pouvant être exposés à des situations qui pourraient contribuer à une augmentation de la température corporelle centrale (p. ex., activité physique poussée, exposition à une chaleur extrême, prise concomitante de médicaments ayant une activité anticholinergique ou personne sujette à la déshydratation).

Chutes : L'asénapine peut causer des effets indésirables comme la somnolence, l'hypotension orthostatique, l'instabilité motrice ou sensorielle, des étourdissements et des symptômes extrapyramidaux qui peuvent occasionner des chutes et, par conséquent, des fractures ou d'autres blessures. En présence de maladies, de problèmes de santé ou de médicaments pouvant exacerber ces effets, une évaluation du risque de chute doit être effectuée avant d'instaurer un traitement au moyen d'un antipsychotique et périodiquement chez les patients suivant un traitement à long terme.

Carcinogénèse et mutagenèse

Pour les données chez l'animal, voir TOXICOLOGIE.

Système cardiovasculaire

Intervalle QT : Les effets de SAPHRIS[®] sur l'intervalle QT/QTc ont fait l'objet d'une étude portant spécifiquement sur l'intervalle QT. Cette étude visait à évaluer l'administration de SAPHRIS[®] à 5 mg, à 10 mg, à 15 mg et à 20 mg deux fois par jour, comparativement à un placebo. Elle a été réalisée auprès de 151 patients schizophrènes cliniquement stables qui ont subi une électrocardiographie, pour chaque dose, au début de l'étude et à l'état d'équilibre. À de telles doses, SAPHRIS[®] a été associé à des allongements de l'intervalle QTc de 2 à 5 ms, comparativement au placebo. Aucun des patients traités avec SAPHRIS[®] n'a présenté un allongement de l'intervalle QTc ≥ 60 ms par rapport aux valeurs initiales, et aucun allongement de l'intervalle QTc ≥ 500 ms n'a été observé parmi tous les patients.

Des électrocardiogrammes (ECG) ont été réalisés à différents moments pendant le programme d'études cliniques portant sur SAPHRIS[®] (doses de 5 mg ou de 10 mg deux fois par jour). Dans ces études cliniques de courte durée, un allongement de l'intervalle QT de plus de 500 ms a été rapporté, après le début de l'étude, à une fréquence similaire avec SAPHRIS[®] et le placebo. Aucun cas de torsade de pointes ou de tout autre effet indésirable associé à un retard de la repolarisation ventriculaire n'a été rapporté.

On doit éviter d'utiliser SAPHRIS[®] en association avec d'autres médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QTc, y compris les antiarythmiques de classe 1A (p. ex., quinidine, procaïnamide) ou les antiarythmiques de classe 3 (p. ex., amiodarone, sotalol), les antipsychotiques (p. ex., ziprasidone, chlorpromazine, thioridazine) et les antibiotiques

(p. ex., gatifloxacine, moxifloxacine). SAPHRIS[®] ne doit également pas être administré aux patients qui présentent des antécédents d'arythmies cardiaques ni dans les situations pouvant accroître le risque de torsade de pointes et/ou de mort subite en raison de l'utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QTc, en particulier chez les patients qui présentent une bradycardie, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie ainsi que chez ceux présentant un allongement congénital de l'intervalle QT.

Hypotension orthostatique et syncope : SAPHRIS[®] peut provoquer de l'hypotension orthostatique et la syncope, surtout au début du traitement, ce qui est probablement relié à ses propriétés antagonistes des récepteurs α_1 -adrénergiques. Les patients âgés sont particulièrement susceptibles de présenter de l'hypotension orthostatique. Lors d'études de courte durée portant sur la schizophrénie, la syncope a été rapportée chez 0,2 % (1/572) des patients recevant des doses thérapeutiques (5 ou 10 mg deux fois par jour) d'asénapine, comparativement à 0,3 % (1/378) des patients recevant le placebo. Lors d'études de courte durée portant sur le trouble bipolaire, la syncope a été rapportée chez 0,3 % (1/379) des patients recevant des doses thérapeutiques (5 mg ou 10 mg deux fois par jour) d'asénapine, comparativement à 0 % (0/203) des patients recevant le placebo.

On doit informer les patients des interventions non pharmacologiques qui permettent de réduire le risque d'apparition d'une hypotension orthostatique (p. ex., le matin, avant d'essayer de se lever, rester assis sur le bord du lit pendant plusieurs minutes et, de la position assise, se lever lentement).

SAPHRIS[®] doit être administré avec prudence aux patients âgés et aux patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire connue (p. ex., insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique ou troubles de la conduction), d'une maladie vasculaire cérébrale ou d'autres états les prédisposant à l'hypotension (p. ex., déshydratation, hypovolémie et traitement avec des antihypertenseurs).

Dépendance/tolérance

Le risque d'abus lié à l'utilisation de SAPHRIS[®] n'a pas été systématiquement étudié chez les animaux ou les humains, ni sa capacité à induire une tolérance ou une dépendance physique. Par conséquent, il est impossible de prédire si un médicament exerçant une activité sur le SNC sera utilisé d'une manière inappropriée, sera détourné ou sera utilisé d'une manière excessive après sa commercialisation. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation attentive pour déterminer leurs antécédents de pharmacodépendance et de tels patients doivent être observés avec soin pour déceler les signes d'une utilisation inappropriée ou abusive de SAPHRIS[®] (p. ex., besoin impérieux du médicament, augmentation de la dose).

Système endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie et diabète : Des cas d'hyperglycémie ou d'aggravation d'un diabète préexistant ont quelquefois été rapportés pendant le traitement avec l'asénapine. Une acidocétose diabétique a été signalée chez des patients traités au moyen d'antipsychotiques sans antécédents connus d'hyperglycémie. Par conséquent, la glycémie et le poids corporel des patients doivent faire l'objet d'évaluations initiale et périodiques.

Il est difficile d'évaluer la relation entre l'emploi d'un antipsychotique atypique et les troubles de la glycémie en raison de la possibilité d'un risque naturel accru de diabète chez les patients souffrant de schizophrénie ou de trouble bipolaire et de l'augmentation de l'incidence du diabète dans la population générale. À cause de ces facteurs de confusion, la relation entre l'emploi d'un antipsychotique atypique et les événements indésirables liés à l'hyperglycémie n'a pas encore été élucidée entièrement. Toutefois, les études épidémiologiques qui n'incluaient pas SAPHRIS[®] laissent entendre qu'il y aurait un risque accru d'événements indésirables liés à l'hyperglycémie survenant en cours de traitement chez les patients traités avec des antipsychotiques atypiques. Un suivi clinique approprié est conseillé auprès des patients atteints de diabète ou de ceux présentant des facteurs de risque pouvant les exposer à cette maladie.

Chez tous les patients traités avec des antipsychotiques atypiques, il faut surveiller les symptômes d'hyperglycémie, y compris la polydipsie, la polyurie, la polyphagie et la faiblesse. Les patients qui manifestent des symptômes d'hyperglycémie pendant le traitement avec un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun. Dans certains cas, l'hyperglycémie a disparu lorsqu'on a mis fin au traitement avec l'antipsychotique atypique; cependant, certains patients ont dû continuer à prendre un antidiabétique malgré l'arrêt du traitement avec le médicament antipsychotique. Les patients ayant des facteurs de risque de diabète (p. ex., obésité ou antécédents familiaux de diabète) qui commencent un traitement avec un antipsychotique atypique devraient subir un test de glycémie à jeun au début du traitement et à intervalles réguliers au cours de leur pharmacothérapie. On doit surveiller régulièrement les patients ayant reçu un diagnostic établi de diabète qui commencent un traitement avec un antipsychotique atypique afin de prévenir tout déséquilibre de la maîtrise glycémique.

Hyperprolactinémie : Comme dans le cas d'autres médicaments ayant des effets antagonistes sur les récepteurs dopaminergiques D₂, SAPHRIS[®] peut augmenter le taux de prolactine et l'augmentation peut persister durant une administration chronique. L'hyperprolactinémie peut inhiber la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus, entraînant une diminution de la sécrétion de gonadotrophines par l'hypophyse. Cela peut alors inhiber la fonction reproductrice en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les patientes et les patients. Une galactorrhée, une aménorrhée, une gynécomastie et une impuissance ont été signalées chez des patients traités avec des composés qui augmentent le taux de prolactine. Une hyperprolactinémie de longue date, lorsqu'elle est associée à un hypogonadisme, peut entraîner une diminution de la densité osseuse, chez les femmes comme chez les hommes. Principalement dans les études cliniques de courte durée portant sur l'asénapine, peu d'effets indésirables liés à des taux anormaux de prolactine ont été rapportés. (Voir également EFFETS INDÉSIRABLES, Prolactine.)

Des expériences sur des cultures tissulaires ont montré qu'un tiers environ des cancers du sein chez l'humain sont dépendants de la prolactine *in vitro*, ce qui représente un facteur d'importance potentiel si l'on envisage de prescrire ces médicaments à un patient chez qui un cancer du sein a déjà été dépisté. Ni les études cliniques ni les études épidémiologiques menées à ce jour n'ont réussi à montrer une association entre une administration prolongée de médicaments de cette classe et la tumorigénèse chez les humains, mais les preuves disponibles sont trop limitées pour être concluantes.

Gain de poids : Des augmentations de poids ont été observées lors des études cliniques précommercialisation portant sur SAPHRIS® (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Gain de poids). Le gain de poids ne semble pas lié à la dose, mais un lien possible avec le poids corporel initial ne peut être exclu, comme le montrent les données ci-dessous.

Dans le cadre d'une étude contrôlée comparative à double insu de 52 semaines menée chez des patients atteints de schizophrénie ou d'un trouble schizoaffectif, le pourcentage de patients présentant une augmentation d'au moins 7 % du poids corporel (à la fin de l'étude) était de 14,7 %. Le gain de poids moyen par rapport aux valeurs initiales a été de 0,9 kg. Le tableau 1 présente les variations moyennes du poids corporel (par rapport aux valeurs de départ) ainsi que la proportion de patients ayant subi un gain de poids d'au moins 7 %; les résultats sont regroupés en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) des patients au début de l'étude.

Tableau 1 – Résultats sur la variation du poids corporel, regroupés en fonction de l'IMC initial : étude contrôlée comparative de 52 semaines menée chez des patients atteints de schizophrénie

	IMC < 23 SAPHRIS® N = 295	IMC 23 à ≤ 27 SAPHRIS® N = 290	IMC > 27 SAPHRIS® N = 302
Variations moyennes par rapport aux valeurs de départ (kg)	1,7	1	0
Proportion de patients ayant subi un gain de poids ≥ 7 %	22 %	13 %	9 %

Appareil gastro-intestinal

Effets antiémétiques : Les antagonistes dopaminergiques peuvent exercer des effets antiémétiques. Ces effets peuvent masquer les signes de toxicité associés à un surdosage d'autres médicaments, ou les symptômes d'une maladie comme une tumeur cérébrale ou une occlusion intestinale.

Appareil génito-urinaire

De rares cas de priapisme ont été signalés chez des patients traités avec des antipsychotiques, y compris SAPHRIS® (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit). Cet effet indésirable, comme c'est le cas avec d'autres psychotropes, ne semblait ni proportionnel à la dose ni en corrélation avec la durée du traitement.

Fonction hématologique

Leucopénie, neutropénie et agranulocytose : D'après les données des études cliniques et les données de pharmacovigilance, des cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec les antipsychotiques, y compris SAPHRIS®, ont été rapportés. Des cas d'agranulocytose (y compris des cas fatals) ont également été rapportés avec d'autres agents de cette classe.

Parmi les facteurs de risque possibles de la leucopénie/neutropénie, on compte une faible numération leucocytaire préexistante et des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse. Chez les patients présentant déjà un faible nombre de globules blancs ou des antécédents de leucopénie/neutropénie d'origine médicamenteuse, une formule sanguine complète doit être réalisée fréquemment au cours des premiers mois de traitement avec SAPHRIS[®], et le traitement doit être abandonné dès les premiers signes de réduction des globules blancs, en l'absence d'autres causes possibles.

Les patients neutropéniques doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une fièvre ou d'autres symptômes ou signes d'infection, et le cas échéant, un traitement doit être instauré immédiatement. Les patients atteints de neutropénie grave (nombre absolu de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/L$) doivent cesser le traitement avec SAPHRIS[®], et un suivi doit être assuré jusqu'au rétablissement.

Thromboembolie veineuse : Des cas de thromboembolie veineuse (TEV), y compris d'embolie pulmonaire fatale, ont été signalés avec les antipsychotiques, dont SAPHRIS[®], d'après les données issues de rapports de cas ou d'études observationnelles. Au moment de prescrire SAPHRIS[®], tous les facteurs de risque potentiels de TEV doivent être identifiés et des mesures préventives doivent être prises.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), on a observé une exposition à l'asénapine 7 fois plus élevée. Par conséquent, l'administration de SAPHRIS[®] n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave.

Système immunitaire

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) :

Des cas de syndrome DRESS (de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) ont été rapportés après la commercialisation lorsque SAPHRIS[®] était utilisé en concomitance avec des antipsychotiques atypiques similaires appartenant à la même classe thérapeutique.

Système nerveux (central)

Syndrome malin des neuroleptiques : Le syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est un ensemble de symptômes potentiellement fatals, qui a été observé lors de l'emploi d'antipsychotiques, dont SAPHRIS[®].

Les manifestations cliniques du SMN sont une hyperpyrexie, une rigidité musculaire, une altération de l'état de conscience et des signes d'instabilité du système nerveux autonome (rythme cardiaque irrégulier ou pression artérielle instable, tachycardie, diaphorèse et dysrythmie cardiaque). À ces signes peuvent s'ajouter une élévation de la créatine phosphokinase, une myoglobinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë.

L'évaluation diagnostique des patients atteints de ce syndrome s'avère complexe. Il importe d'exclure les cas où le tableau clinique inclut à la fois une maladie grave (p. ex., pneumonie, infection générale, etc.) et des signes ou des symptômes extrapyramidaux non traités ou sous-traités. Parmi les autres facteurs importants dont on doit tenir compte dans le diagnostic différentiel, citons la toxicité anticholinergique centrale, le coup de chaleur, la fièvre médicamenteuse et toute affection primaire du système nerveux central.

La prise en charge du SMN doit comprendre 1) l'arrêt immédiat de tout médicament antipsychotique, y compris SAPHRIS[®], ainsi que des autres médicaments non essentiels au traitement concomitant, 2) le traitement symptomatique intensif et la surveillance médicale, et 3) le traitement de tous problèmes médicaux concomitants graves pour lesquels il existe des traitements spécifiques. Il n'y a pas actuellement de consensus quant à une pharmacothérapie spécifique du SMN.

La décision de réinstaurer un traitement antipsychotique chez un patient qui s'est rétabli d'un SMN doit être mûrement réfléchi. En outre, le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite, car des cas de récurrence du SMN ont déjà été signalés.

Dyskinésie tardive : La dyskinésie tardive est un syndrome potentiellement irréversible consistant en mouvements dyskinétiques involontaires, qui peut se développer chez les patients qui prennent des antipsychotiques. Bien que la prévalence de ce syndrome semble plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les femmes, il est impossible de se fier aux estimations de prévalence pour déterminer, au début du traitement antipsychotique, quels patients risquent d'être atteints d'une dyskinésie tardive.

On estime que le risque de dyskinésie tardive et la probabilité qu'elle devienne irréversible augmentent proportionnellement à la prolongation de la durée du traitement et à l'augmentation de la dose totale cumulative des antipsychotiques administrés. Cependant, le syndrome peut se manifester, quoique bien plus rarement, après l'administration de faibles doses pendant des périodes relativement brèves.

On ne connaît à l'heure actuelle aucun traitement pour les cas confirmés de dyskinésie tardive, bien que le syndrome puisse s'atténuer partiellement ou même disparaître à l'arrêt du traitement antipsychotique. En soi, le traitement antipsychotique peut supprimer (ou partiellement supprimer) les signes et symptômes du syndrome et, par conséquent, masquer le processus pathologique sous-jacent. L'effet de cette suppression des symptômes sur l'évolution au long cours du syndrome demeure inconnu.

À la lumière de ces observations, SAPHRIS® doit être prescrit à une posologie qui réduit au minimum le risque de dyskinésie tardive. Le traitement antipsychotique de longue durée doit en général être réservé aux patients qui souffrent d'une maladie chronique 1) répondant aux antipsychotiques et 2) pour lesquels d'autres traitements, aussi efficaces, mais potentiellement moins nuisibles, ne sont pas disponibles ou appropriés. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement prolongé, l'administration de la plus petite dose et la plus courte durée de traitement produisant une réponse clinique satisfaisante doivent être préconisées. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement.

Si des signes et des symptômes de dyskinésie tardive se manifestent chez un patient prenant SAPHRIS®, il faut envisager l'arrêt du traitement. Toutefois, il se peut que certains patients doivent prendre SAPHRIS® en dépit de la présence du syndrome.

Crises convulsives : Lors des études cliniques, on a parfois signalé des cas de crises convulsives au cours du traitement avec SAPHRIS®. Par conséquent, comme c'est aussi le cas pour les autres antipsychotiques, SAPHRIS® doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives ou présentant des affections associées à des crises convulsives.

Risque d'altération des fonctions cognitives et motrices :

Lors d'études de courte durée, à dose fixe et contrôlées par placebo sur la schizophrénie, la somnolence (y compris la sédation) a été rapportée chez 15 % (41/274) des patients recevant SAPHRIS® à raison de 5 mg deux fois par jour et chez 13 % (26/208) des patients recevant SAPHRIS® à raison de 10 mg deux fois par jour, comparativement à 7 % (26/378) des patients recevant le placebo. Lors d'études contrôlées par placebo de courte durée sur la manie liée au trouble bipolaire, la somnolence a été rapportée chez 24 % des patients recevant SAPHRIS®, comparativement à 6 % des patients recevant le placebo. La somnolence (y compris la sédation) a entraîné l'abandon du traitement chez 0,6 % des patients participant aux études contrôlées par placebo de courte durée.

Comme lors de la prise d'autres antipsychotiques, il faut mettre les patients en garde contre l'utilisation de machines dangereuses, y compris les véhicules motorisés, tant qu'ils ne sont pas raisonnablement certains que le traitement avec SAPHRIS® ne leur cause aucun effet indésirable.

Troubles psychiatriques

Suicide : La possibilité d'une tentative de suicide est inhérente aux maladies psychotiques et au trouble bipolaire. C'est pourquoi la pharmacothérapie chez les patients à risque élevé doit s'accompagner d'une surveillance médicale étroite.

Fonction rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Effets tératogènes

Il n'existe pas de données appropriées portant sur l'administration de SAPHRIS® à des femmes enceintes. Des effets toxiques ont toutefois été observés chez les femelles gravides et les embryons/fœtus au cours des études portant sur l'animal (voir TOXICOLOGIE). Par conséquent, SAPHRIS® ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que son administration ne soit absolument nécessaire et que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

Effets non tératogènes

Les nouveau-nés exposés à des antipsychotiques pendant le troisième trimestre de la grossesse présentent un risque de symptômes extrapyramidaux ou de sevrage après l'accouchement. Les effets suivants : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire et difficultés à s'alimenter, ont été rapportés chez ces nouveau-nés. La gravité de ces complications variait; dans certains cas, ces symptômes ont été spontanément résolutifs alors que dans d'autres, ils ont nécessité une admission à l'unité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

SAPHRIS® ne devrait pas être administré pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère ne l'emportent nettement sur les risques potentiels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent : On a observé que l'asénapine était excrétée dans le lait des rates. On ignore si l'asénapine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Il est recommandé aux femmes recevant SAPHRIS® de ne pas allaiter.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de SAPHRIS® n'ont pas été établies chez les enfants. SAPHRIS® n'est pas indiqué en pédiatrie et son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables chez les enfants et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et situations particulières). SAPHRIS® n'a pas réussi à atteindre les objectifs primaires d'efficacité dans le cadre d'une étude menée chez des enfants atteints de schizophrénie.

Un gain de poids a été observé chez les enfants et les adolescents recevant des antipsychotiques atypiques. Le gain de poids peut être associé à des variations défavorables d'autres paramètres métaboliques (p. ex., métabolisme du glucose et des lipides), indépendamment de tout effet particulier d'un médicament. Un poids et un état métabolique anormaux durant l'enfance peuvent avoir des effets néfastes sur la santé cardiovasculaire à l'âge adulte. Le gain de poids associé à l'utilisation d'antipsychotiques atypiques ainsi que les effets indésirables observés sur les autres paramètres métaboliques peuvent être plus fréquents ou plus sévères chez les enfants et les adolescents que chez les adultes.

Lors des études cliniques, les variations moyennes du poids corporel et de l'IMC ainsi que l'incidence d'une prise de poids cliniquement significative ($\geq 7\%$) au moment de l'évaluation étaient plus importantes chez les patients traités avec l'asénapine que chez ceux ayant reçu le placebo. Selon les critères de la Fédération internationale du diabète (FID), un syndrome

métabolique d'apparition récente était diagnostiqué chez les sujets qui avaient répondu à 3 des 5 critères de la FID pour le syndrome métabolique, y compris l'obésité, à l'une ou l'autre de leurs visites durant le traitement ou au terme de l'étude, mais chez qui aucun de ces critères n'avait été établi au départ. Le nombre de patients ayant répondu aux critères pour le syndrome métabolique d'apparition récente était plus élevé dans les groupes asénapine que dans le groupe placebo.

Les effets indésirables suivants, constatés lors des deux études réalisées chez les enfants, sont dignes de mention puisqu'ils ne correspondent pas à ceux qu'on observe généralement chez les adultes traités avec l'asénapine : sédation, syndrome parkinsonien, douleur abdominale, paresthésie buccale, nausées, glossodynie, colère, pensées suicidaires, déshydratation, irritabilité, élévation des taux d'insuline et d'ASAT, claquage musculaire, éruption cutanée, myalgie, tachycardie, allergies saisonnières, épistaxis et acné. D'autres effets indésirables méritent d'être soulignés parce que leur incidence était plus élevée que chez les adultes ou que l'écart d'incidence par rapport au groupe placebo était plus marqué que chez les adultes : sédation, somnolence, symptômes extrapyramidaux, dystonie, gain pondéral et augmentation de l'appétit.

Une dystonie semblait plus susceptible de se manifester chez les enfants ayant reçu une première dose d'asénapine en l'absence d'un ajustement graduel à la hausse.

L'innocuité à long terme, y compris les effets cardiométaboliques et les effets sur la croissance, la maturation et le développement comportemental, n'a pas été évaluée de manière systématique chez les patients âgés de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données sur l'innocuité et l'efficacité chez les patients âgés de 65 ans ou plus sont limitées. De plus, comme les cas de dysfonction hépatique, rénale, neurologique et cardiovasculaire sont plus fréquents dans cette population, tout comme l'utilisation concomitante d'autres médicaments, on doit user de prudence lorsqu'on prescrit SAPHRIS® à des personnes âgées.

Les données pharmacocinétiques dont on dispose actuellement sont décrites dans la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Populations et situations particulières. (Voir également **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Encadré sur les mises en garde et précautions importantes et Populations particulières.)

Emploi chez les patients âgés atteints de démence :

Mortalité globale

Le risque de décès chez les patients âgés atteints d'une psychose liée à la démence et traités avec des antipsychotiques atypiques est plus élevé. Une méta-analyse de 13 études contrôlées par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques a révélé que le taux de mortalité est plus élevé chez les patients âgés atteints de démence qui sont traités avec des antipsychotiques atypiques, lesquels n'incluaient pas SAPHRIS®, comparativement à ceux recevant le placebo. SAPHRIS® n'est donc pas indiqué pour le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence.

Dysphagie

Des troubles de la motilité œsophagienne et l'aspiration ont été associés à la prise d'antipsychotique. On a parfois signalé des cas de dysphagie chez les patients traités avec SAPHRIS®.

La pneumonie par aspiration (ou pneumonie de déglutition) est une cause courante de morbidité et de mortalité chez les patients âgés, surtout chez ceux atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. La prudence s'impose lorsqu'on administre SAPHRIS® ou un autre antipsychotique à des patients présentant des risques de pneumonie par aspiration.

Événements vasculaires cérébraux indésirables, y compris les accidents vasculaires cérébraux, chez les patients âgés atteints de démence

Au cours des études contrôlées par placebo portant sur l'administration de certains antipsychotiques atypiques, on a observé une incidence plus élevée d'événements vasculaires cérébraux indésirables (accidents vasculaires cérébraux et accidents ischémiques transitoires), dont des cas d'issue fatale, comparativement aux sujets recevant le placebo. Les données sur l'asénapine sont insuffisantes pour savoir si ce médicament est associé à un risque accru d'événements vasculaires cérébraux. SAPHRIS® n'est pas indiqué pour le traitement des patients atteints d'une psychose liée à la démence. (Voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre des études cliniques, l'asénapine a été administrée par voie sublinguale à environ 4 500 sujets, dont plus de 3 150 patients atteints de schizophrénie ou ayant manifesté des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I dans des études de phases 2/3.

Les effets indésirables correspondaient aux événements indésirables survenant en cours de traitement qui étaient considérés comme ayant un lien raisonnable avec l'utilisation de SAPHRIS®, d'après l'évaluation approfondie des données disponibles sur les événements indésirables. Pour certains cas particuliers, il arrive souvent qu'un lien de causalité ne puisse être établi de façon certaine avec SAPHRIS®.

Les fréquences d'événements indésirables indiquées représentent le pourcentage des personnes qui ont signalé au moins une fois un événement indésirable survenant en cours de traitement parmi les types énumérés ci-dessous. On considérait comme événement survenant au cours du traitement tout événement qui se manifestait pour la première fois ou tout effet présent à l'évaluation initiale qui s'aggravait pendant le traitement. On n'a eu aucun recours aux évaluations faites par les chercheurs sur les liens de causalité; autrement dit, tous les événements qui ont répondu aux critères définis, sans tenir compte de l'évaluation des chercheurs, sont inclus.

Effets indésirables rapportés dans les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement chez les patients atteints de schizophrénie

Au cours d'études contrôlées par placebo de courte durée, au total, 9 % des patients traités avec SAPHRIS® et 10 % des sujets recevant le placebo ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Aucun des effets indésirables reliés au médicament n'a été associé à l'abandon du traitement chez les sujets traités avec SAPHRIS® (rapportés à une fréquence d'au moins 1 % et au moins deux fois plus élevée qu'avec le placebo).

Effets indésirables associés à l'abandon de traitement chez les patients atteints de trouble bipolaire avec épisode maniaque ou mixte

Environ 10 % des sujets traités avec SAPHRIS® administré en monothérapie, dans le cadre d'études contrôlées par placebo de courte durée, ont abandonné leur traitement en raison d'un effet indésirable, comparativement à environ 6 % des sujets recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'abandon de traitement chez les sujets traités avec SAPHRIS® (fréquence d'au moins 1 % et au moins deux fois plus élevée qu'avec le placebo) étaient l'anxiété (1,1 %) et l'hypoesthésie buccale (1,1 %), comparativement au placebo (0 %).

Dans des études sur le traitement d'association (avec le lithium ou le valproate), environ 16 % des patients traités avec SAPHRIS® ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à environ 11 % des patients recevant le placebo. Chez les patients traités avec SAPHRIS®, les effets indésirables le plus souvent associés à l'abandon du traitement (taux minimal de 1 % et au moins deux fois supérieur à celui observé avec le placebo) étaient les suivants : dépression (2,5 %), pensées suicidaires (2,5 %), trouble bipolaire de type I (1,9 %), insomnie (1,9 %) et symptômes dépressifs (1,3 %).

Effets indésirables le plus souvent observés dans les études cliniques contrôlées par placebo de courte durée

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % et à une fréquence au moins deux fois supérieure à celle observée avec le placebo) rapportés avec l'asénapine pour le traitement de courte durée de la schizophrénie étaient l'acathisie, l'hypoesthésie buccale et la somnolence. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5 % et à une fréquence au moins deux fois supérieure à celle observée avec le placebo) rapportés avec l'asénapine en monothérapie pour le traitement de courte durée des épisodes maniaques ou mixtes d'un trouble bipolaire de type I étaient la somnolence, les étourdissements, les symptômes extrapyramidaux autres que l'acathisie et un gain de poids, et dans le cadre d'un traitement d'association, la somnolence et l'hypoesthésie buccale.

Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées par placebo de courte durée portant sur la schizophrénie

Tableau 2 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des patients de l'un des groupes traités avec SAPHRIS®, et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo, dans les études de six semaines sur la schizophrénie

Système organique/terme privilégié	Placebo N = 378	SAPHRIS® 5 mg 2 f.p.j. N = 274	SAPHRIS® 10 mg 2 f.p.j. N = 208	Toutes les doses de SAPHRIS®§ 5 mg ou 10 mg 2 f.p.j. N = 572
Troubles gastro-intestinaux				
Constipation	6 %	7 %	4 %	5 %
Sécheresse buccale	1 %	3 %	1 %	2 %
Hypoesthésie buccale	1 %	6 %	7 %	5 %
Hypersécrétion salivaire	0 %	< 1 %	4 %	2 %
Malaise gastrique	1 %	< 1 %	3 %	2 %
Vomissements	5 %	4 %	7 %	5 %
Troubles généraux				
Fatigue	3 %	4 %	3 %	3 %
Irritabilité	< 1 %	2 %	1 %	2 %
Investigations				
Gain pondéral	< 1 %	2 %	2 %	3 %
Troubles du métabolisme				
Augmentation de l'appétit	< 1 %	3 %	0 %	2 %
Troubles du système nerveux				
Acathisie*	3 %	4 %	11 %	6 %
Étourdissements	4 %	7 %	3 %	5 %
Symptômes extrapyramidaux (mis à part l'acathisie)†	7 %	9 %	12 %	10 %
Somnolence‡	7 %	15 %	13 %	13 %
Troubles psychiatriques				
Insomnie	13 %	16 %	15 %	15 %
Troubles vasculaires				
Hypertension	2 %	2 %	3 %	2 %

f.p.j. : fois par jour

* L'acathisie comprend : acathisie et hyperkinésie.

† Les symptômes extrapyramidaux comprennent : dystonie, crise oculogyre, dyskinésie, dyskinésie tardive, rigidité musculaire, syndrome parkinsonien, tremblements et troubles extrapyramidaux (mis à part l'acathisie).

‡ La somnolence comprend : somnolence, sédation et hypersomnie.

§ Comprend également l'étude à posologie variable (N = 90).

Effets indésirables liés à la dose

De tous les effets indésirables figurant dans le tableau 2, l'acathisie et le syndrome parkinsonien semblent être les seuls effets liés à la dose.

Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées par placebo de courte durée portant sur la manie bipolaire (monothérapie)

La base de données pour le trouble bipolaire de type I (monothérapie) comprend en tout trois études de 3 semaines contrôlées par placebo : deux études sur l'administration de doses variables ayant une méthodologie similaire (10 mg deux fois par jour avec possibilité de réduire la dose) et une étude ultérieure portant sur l'administration de doses fixes (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour). Le tableau 3 présente la fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement associés à l'utilisation de SAPHRIS® dans les études à doses variables et fixes.

Tableau 3 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des sujets de l'un des groupes traités avec SAPHRIS[®], et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo, dans les études de trois semaines sur la manie bipolaire (deux études à doses variables et une étude à doses fixes)

Système organique/terme privilégié	Placebo (N = 329, études regroupées)	SAPHRIS [®] à 5 ou 10 mg 2 f.p.j., doses variables* (N = 379)	SAPHRIS [®] à 5 mg 2 f.p.j. (N = 122)	SAPHRIS [®] à 10 mg 2 f.p.j. (N = 119)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur/gêne abdominales [†]	1 %	2 %	2 %	3 %
Sécheresse buccale	2 %	3 %	3 %	< 1 %
Dyspepsie	3 %	4 %	4 %	5 %
Hypoesthésie buccale	< 1 %	4 %	12 %	23 %
Mal de dents	2 %	3 %	2 %	2 %
Vomissements	3 %	4 %	< 1 %	3 %
Troubles généraux				
Fatigue	2 %	4 %	2 %	4 %
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	1 %	2 %	0 %	3 %
Lésions, intoxications et complications d'une intervention				
Piqûre d'arthropode	0 %	< 1 %	0 %	3 %
Investigations				
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	0 %	< 1 %	0 %	3 %
Gain pondéral	< 1 %	5 %	0 %	< 1 %
Troubles du métabolisme				
Augmentation de l'appétit	2 %	4 %	< 1 %	6 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	< 1 %	3 %	< 1 %	2 %
Douleur dans les extrémités	< 1 %	2 %	0 %	< 1 %
Troubles du système nerveux				
Acathisie	2 %	4 %	4 %	15 %
Étourdissements	4 %	11 %	3 %	5 %
Dysgueusie	< 1 %	3 %	3 %	9 %
Céphalées	10 %	12 %	7 %	5 %
Dystonie oromandibulaire	0 %	0 %	2 %	4 %
Autres symptômes extrapyramidaux (mis à part l'acathisie) [‡]	3 %	7 %	2 %	2 %
Somnolence [§]	5 %	24 %	20 %	26 %
Troubles psychiatriques				
Agitation	3 %	4 %	4 %	3 %
Anxiété	2 %	4 %	0 %	3 %
Trouble bipolaire	< 1 %	< 1 %	2 %	0 %
Dépression	1 %	2 %	0 %	< 1 %
Insomnie	5 %	6 %	4 %	3 %
Manie	4 %	5 %	4 %	3 %

f.p.j. : fois par jour

* SAPHRIS[®] à raison de 5 mg à 10 mg deux fois par jour; posologie variable.

† La douleur/gêne abdominales comprennent les effets indésirables suivants : douleur abdominale et gêne abdominale.

‡ Les symptômes extrapyramidaux comprennent les effets indésirables suivants : dystonie, blépharospasme, torticolis, dyskinésie, dyskinésie tardive, rigidité musculaire, syndrome parkinsonien, troubles de la démarche, expression faciale figée et tremblements (mis à part l'acathisie).

§ La somnolence comprend les effets indésirables suivants : somnolence, sédation et hypersomnie.

Effets indésirables rapportés dans les études contrôlées par placebo de courte durée portant sur la manie bipolaire (traitement d'association)

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des patients recevant SAPHRIS® (traitement d'association), et à une fréquence supérieure à celle observée avec le placebo, dans le traitement de la manie bipolaire dans l'étude de 12 semaines sur l'administration de doses variables

Système organique/terme privilégié	Placebo N = 166	SAPHRIS® 5 mg ou 10 mg 2 f.p.j.* N = 158
Troubles oculaires		
Vision brouillée	< 1 %	3 %
Troubles gastro-intestinaux		
Dyspepsie	2 %	3 %
Hypoesthésie buccale	< 1 %	6 %
Vomissements	1 %	4 %
Troubles généraux		
Œdème périphérique	< 1 %	3 %
Fatigue	3 %	4 %
Irritabilité	2 %	3 %
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	< 1 %	3 %
Investigations		
Gain pondéral	< 1 %	5 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	0 %	3 %
Troubles du système nerveux		
Étourdissements	3 %	5 %
Autres symptômes extrapyramidaux (mis à part l'acathisie)†	7 %	9 %
Somnolence‡	10 %	24 %
Troubles psychiatriques		
Agitation	5 %	6 %
Dépression	3 %	4 %
Insomnie	10 %	13 %
Pensées suicidaires	1 %	4 %
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Prurit	< 1 %	3 %
Troubles vasculaires		
Hypertension	< 1 %	3 %

f.p.j. : fois par jour

* SAPHRIS® à raison de 5 mg à 10 mg par jour; posologie variable.

† Les symptômes extrapyramidaux comprennent : dystonie, syndrome parkinsonien, crise oculogyre et tremblements (mis à part l'acathisie).

‡ La somnolence comprend : somnolence, sédation et hypersomnie.

Le traitement de longue durée par l'asénapine n'a révélé aucune différence cliniquement importante du profil d'innocuité comparativement aux études de courte durée, à l'exception du gain de poids (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain de poids).

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

D'après les événements liés aux SEP signalés au cours des études de courte durée contrôlées par placebo portant sur l'administration de doses fixes dans le traitement de la schizophrénie (six semaines) et de la manie bipolaire (trois semaines), il semble exister un lien entre la dose et la réponse pour ce qui est de l'acathisie et du syndrome parkinsonien chez les patients traités avec l'asénapine.

D'après les données notées de façon objective sur l'échelle d'évaluation Simpson-Angus (pour les symptômes extrapyramidaux ou SEP), l'échelle d'acathisie de Barnes (pour l'acathisie) et l'échelle de mesure des mouvements involontaires anormaux ou échelle AIMS (pour les dyskinésies), lors des études contrôlées par placebo de courte durée portant sur la schizophrénie et la manie bipolaire : la variation moyenne des scores par rapport aux valeurs initiales chez tous les patients du groupe traité avec SAPHRIS® à raison de 5 mg ou de 10 mg, deux fois par jour, était comparable à celle notée avec le placebo, et ce, pour les scores de chaque échelle d'évaluation.

En ce qui concerne les taux d'acathisie lors des études contrôlées par placebo de courte durée : chez les patients atteints de schizophrénie recevant des doses fixes, le taux était de 11 % pour la dose de 10 mg deux fois par jour, de 4 % pour la dose de 5 mg deux fois par jour et de 3 % pour le placebo; chez les patients atteints de manie bipolaire recevant des doses fixes, le taux était de 15 % pour la dose de 10 mg deux fois par jour, de 4 % pour la dose de 5 mg deux fois par jour et de 1 % pour le placebo. En ce qui concerne les taux d'effets indésirables liés à des symptômes extrapyramidaux, à l'exception de l'acathisie : chez les patients atteints de schizophrénie recevant des doses fixes, le taux était de 12 % pour la dose de 10 mg deux fois par jour, de 9 % pour la dose de 5 mg deux fois par jour et de 7 % pour le placebo; chez les patients atteints de manie bipolaire recevant des doses variables, le taux était de 7 % pour le médicament et de 2 % pour le placebo.

Dystonie

Des symptômes de dystonie ou contractions anormalement prolongées de divers groupes musculaires peuvent survenir chez les personnes vulnérables au cours des premiers jours du traitement. Les réactions dystoniques comprennent des spasmes affectant les muscles du cou, qui entraînent parfois une sensation de serrement au niveau de la gorge, une difficulté à avaler et à respirer et une protrusion de la langue. Bien que ces symptômes puissent survenir à faibles doses, ils sont plus fréquents et plus graves chez les patients recevant des doses plus élevées d'antipsychotiques de première génération de forte puissance. Un risque accru de dystonie aiguë est observé chez les hommes et dans les groupes de sujets plus jeunes.

Dans le cas de patients qui présentent des symptômes touchant la langue et la gorge, il faut également surveiller la survenue de réactions graves d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Gain de poids

Lors d'études de courte durée sur la schizophrénie et la manie bipolaire, on a observé des différences du gain de poids moyen entre les patients traités avec SAPHRIS® et les patients recevant le placebo. Le gain de poids ne semble pas être lié à la dose. (Voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain de poids.)

Au cours d'études contrôlées par placebo de courte durée (six semaines) portant sur la schizophrénie, le gain de poids moyen a été de 1,1 kg chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à 0,1 kg chez ceux recevant le placebo. La proportion de patients présentant une augmentation de poids $\geq 7\%$ (à la fin de l'étude) était de 5 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] par rapport à 2 % chez ceux recevant le placebo.

De même, au cours d'études sur l'administration de doses variables, contrôlées par placebo et de courte durée (trois semaines) portant sur la manie bipolaire, le gain de poids moyen a été de 1,3 kg chez les patients traités avec SAPHRIS[®] comparativement à 0,2 kg chez ceux recevant le placebo. La proportion de patients présentant une augmentation de poids $\geq 7\%$ (à la fin de l'étude) était de 7 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] comparativement à 1 % chez ceux sous placebo.

Hypoesthésie buccale et paresthésie buccale

L'asénapine possède des propriétés anesthésiques. Une hypoesthésie buccale ou une paresthésie buccale peuvent survenir immédiatement après l'administration du médicament; elles disparaissent habituellement dans l'heure qui suit.

Dans le cas de patients qui présentent des symptômes oropharyngés, il faut également surveiller la survenue de réactions graves d'hypersensibilité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit).

Constipation

Les patients doivent être informés des risques de constipation sévère pendant le traitement avec SAPHRIS[®], et ils doivent aviser leur médecin si un problème de constipation survient ou s'aggrave, car une intervention médicale pourrait s'avérer nécessaire.

Effets indésirables chez les enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SAPHRIS[®] n'ayant pas été établies chez les moins de 18 ans, son emploi n'est pas recommandé chez ces patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants). Il faut considérer que tous les effets indésirables du médicament décrits précédemment et survenus chez des adultes atteints d'un trouble bipolaire ou de schizophrénie pourraient se produire chez des enfants et des adolescents traités au moyen de SAPHRIS[®]. Les autres effets indésirables d'intérêt observés dans les deux études menées auprès de patients de moins de 18 ans sont énumérés dans les tableaux suivants. Les effets présentés sont ceux qui soit 1) étaient plus marqués que chez l'adulte (fréquence de l'événement plus élevée que chez l'adulte pour le même trouble, écart de fréquence plus important par comparaison au groupe placebo ou intensité plus importante) soit 2) n'ont été relevés que dans la population de moins de 18 ans et dont la fréquence était plus élevée avec le traitement actif qu'avec le placebo.

Tableau 5 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des patients de l’un des groupes traités avec SAPHRIS® et survenus au cours du traitement de courte durée (3 semaines) chez des enfants et des adolescents (jeunes de 10 à 17 ans) atteints d’un trouble bipolaire de type I jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo

	Enfants			
	Placebo (n = 101)	Asénapine à 2,5 mg (n = 104)	Asénapine à 5 mg (n = 99)	Asénapine à 10 mg (n = 99)
Troubles du système nerveux				
Somnolence	5,9 %	32,7 %	34,3 %	31,3 %
Sédation	5,0 %	15,4 %	19,2 %	18,2 %
Céphalées	5,9 %	7,7 %	11,1 %	9,1 %
Dysgueusie	2,0 %	3,8 %	5,1 %	9,1 %
Syndrome parkinsonien	0	1,0 %	0	2,0 %
Troubles psychiatriques				
Pensées suicidaires	1,0 %	3,8 %	1,0 %	3,0 %
Colère	0	0	0	2,0 %
Troubles gastro-intestinaux				
Hypoesthésie buccale	2,0 %	17,3 %	18,2 %	20,2 %
Paresthésie buccale	2,0 %	8,7 %	9,1 %	11,1 %
Nausées	3,0 %	5,8 %	6,1 %	6,1 %
Douleur abdominale	0	2,9 %	1,0 %	1,0 %
Gêne abdominale	0	1,0 %	0	2,0 %
Glossodynie	0	0	2,0 %	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Augmentation de l’appétit	2,0 %	9,6 %	9,1 %	6,1 %
Déshydratation	1,0 %	0	2,0 %	0
Troubles généraux				
Fatigue	5,0 %	3,8 %	8,1 %	13,1 %
Irritabilité	1,0 %	1,0 %	1,0 %	2,0 %
Investigations				
Gain pondéral	0	5,8 %	2,0 %	2,0 %
Augmentation du taux d’insuline	0	0	2,0 %	1,0 %
Augmentation du taux d’ALAT	0	0	0	2,0 %
Augmentation du taux d’ASAT	0	0	0	2,0 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Douleur oropharyngée	2,0 %	0	3,0 %	1,0 %
Congestion nasale	1,0 %	0	2,0 %	0
Dyspnée	0	0	2,0 %	0
Lésions, intoxications et complications d’une intervention				
Claquage musculaire	0	0	0	2,0 %
Troubles cardiaques	1,0 %	2,9 %	1,0 %	0
Tachycardie	0	2,9 %	0	0
Troubles de la peau				
Éruptions cutanées	1,0 %	0	1,0 %	2,0 %
Troubles musculosquelettiques				
Myalgie	0	0	2,0 %	1,0 %
Troubles du système immunitaire				
Allergies saisonnières	0	0	1,0 %	2,0 %

Tableau 6 – Effets indésirables rapportés chez au moins 2 % des patients de l’un des groupes traités avec SAPHRIS® et survenus au cours du traitement de courte durée (8 semaines) chez des enfants et des adolescents (jeunes de 12 à 17 ans) atteints de schizophrénie jugés pires chez les enfants que chez les adultes ou exclusifs aux enfants, et plus fréquents que ceux observés dans le groupe placebo

	Enfants		
	Placebo (n = 102)	Asénapine à 2,5 mg (n = 98)	Asénapine à 5 mg (n = 106)
Troubles du système nerveux			
Somnolence	6,9 %	20,4 %	17,0 %
Sédation	2,0 %	4,1 %	11,3 %
Étourdissements	1,0 %	7,1 %	1,9 %
Céphalées	5,9 %	7,1 %	7,5 %
Syndrome parkinsonien	0	1,0 %	3,8 %
Tremblements	2,9 %	0	4,7 %
Troubles psychiatriques			
Insomnie	5,9 %	5,1 %	9,4 %
Trouble du sommeil	0	3,1 %	0,9 %
Anxiété	2,9 %	2,0 %	3,8 %
Pensées suicidaires	0	2,0 %	1,9 %
Troubles gastro-intestinaux			
Paresthésie buccale	0	3,0 %	2,9 %
Douleur dans le haut de l’abdomen	2,0 %	0	2,8 %
Troubles généraux			
Asthénie	0	2,0 %	0,9 %
Pyrexie	2,0 %	3,1 %	1,9 %
Infections			
Rhinopharyngite	2,0 %	4,1 %	2,8 %
Grippe	0	0	2,8 %
Investigations			
Gain pondéral	1,0 %	4,1 %	2,8 %
Acné	0	2,0 %	0
Troubles cardiaques	1,0 %	0	3,8 %
Troubles auditifs et labyrinthiques	0	0	2,8 %

Gain pondéral chez les enfants et les adolescents

Bien qu’elle ne soit pas indiquée pour le traitement des patients de moins de 18 ans, l’asénapine a été associée à un effet plus marqué sur le gain de poids chez ces patients que chez les adultes.

Dans une étude de courte durée menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints d’un trouble bipolaire de type I, la variation moyenne entre le début et la fin de l’étude pour ce qui est du poids corporel dans le groupe placebo et le groupe asénapine à raison de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg deux fois par jour, était de 0,48 kg, 1,72 kg, 1,62 kg et 1,44 kg, respectivement. La proportion de sujets présentant une prise de poids considérable sur le plan clinique (gain pondéral ≥ 7 % entre le début et la fin de l’étude) était de 12,0 % pour l’asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour, 8,9 % pour l’asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 8,0 % pour l’asénapine à raison de 10 mg deux fois par jour, comparativement à 1,1 % pour le placebo. Durant l’étude de prolongation ouverte à long terme (50 semaines), 34,8 % des sujets ont présenté, au total, une prise de poids considérable sur le plan clinique (c.-à-d., un gain pondéral ≥ 7 % au terme de l’étude). Dans l’ensemble, le gain pondéral moyen à la fin de l’étude était de 3,5 kg (écart type : 5,76).

Dans une étude de courte durée menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints de schizophrénie, on a constaté une fréquence nettement plus élevée sur le plan statistique de cas de gain pondéral $\geq 7\%$ (entre le début et la fin de l'étude) avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour (9,5 %) et l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour (13,1 %), comparativement au placebo (3,1 %).

Syndrome métabolique chez les enfants et les adolescents

Selon les critères de la Fédération internationale du diabète (FID), un syndrome métabolique d'apparition récente était diagnostiqué chez les sujets qui répondaient à 3 des 5 critères de la FID pour le syndrome métabolique, y compris l'obésité, à l'une ou l'autre de leurs visites durant le traitement ou au terme de l'étude et chez qui aucun de ces critères n'avait été établi au départ. Dans le cadre des études de courte durée, le nombre de patients ayant répondu aux critères pour le syndrome métabolique d'apparition récente était plus élevé dans les groupes asénapine que dans le groupe placebo. Même s'il s'agissait d'études de plus courte durée, le nombre de sujets ayant répondu aux critères diagnostiques du syndrome métabolique d'apparition récente était plus élevé dans l'étude ayant porté sur le trouble bipolaire (0 sujet dans le groupe placebo, 4 [3,8 %] sujets dans le groupe asénapine à 2,5 mg deux fois par jour, 5 [5,1 %] sujets dans le groupe asénapine à 5 mg deux fois par jour et 2 [2,0 %] sujets dans le groupe asénapine à 10 mg deux fois par jour) que dans l'étude ayant porté sur la schizophrénie (0 sujet dans le groupe placebo, 1 [1 %] sujet dans le groupe asénapine à 2,5 mg deux fois par jour et 2 [1,9 %] sujets dans le groupe asénapine à 5 mg deux fois par jour).

Symptômes extrapyramidaux (SEP) chez les enfants et les adolescents

Dans une étude de courte durée menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints de schizophrénie, 10,4 % de ceux ayant reçu l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour ont présenté au moins un effet indésirable lié aux SEP, comparativement à 5,1 % chez les patients ayant reçu l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour et à 3,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. L'acathisie, le syndrome parkinsonien et la dystonie comptaient parmi les réactions qui sont survenues plus souvent dans les groupes asénapine que dans le groupe placebo et selon une fréquence proportionnelle à la dose. Seule l'acathisie est survenue chez $> 5\%$ des patients d'un seul groupe de traitement ayant reçu l'asénapine (5 mg deux fois par jour).

Dans une étude de courte durée menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints d'un trouble bipolaire de type I, des effets indésirables liés aux SEP ont été signalés chez 2,0 % des patients ayant reçu le placebo, 3,8 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour, 4 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 5,1 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 10 mg deux fois par jour. Les réactions les plus fréquemment observées dans les groupes asénapine étaient l'acathisie (0 % chez les patients ayant reçu le placebo, 1,9 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour, 2,0 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 1,0 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 10 mg deux fois par jour) et les événements pseudoparkinsoniens (0 % chez les patients ayant reçu le placebo, 1,0 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour, 0 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 4,0 % chez les patients traités avec l'asénapine à raison de 10 mg deux fois par jour).

Pensées et comportement suicidaires chez les enfants et les adolescents

Le nombre de sujets ayant eu des pensées suicidaires était plus élevé dans l'étude menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints d'un trouble bipolaire (5 % des patients ayant reçu le placebo, 4,8 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour, 6,1 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 8,1 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 10 mg deux fois par jour) que dans l'étude menée auprès de patients de moins de 18 ans atteints de schizophrénie (2,0 % des patients ayant reçu le placebo, 5,1 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 2,5 mg deux fois par jour et 2,8 % des patients traités avec l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour).

Dystonie chez les enfants et les adolescents

Bien que SAPHRIS[®] ne soit pas indiqué chez les moins de 18 ans, dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique de petite envergure, les sujets âgés de 10 à 17 ans ont semblé plus susceptibles de présenter une dystonie en l'absence d'un ajustement graduel à la hausse. La fréquence des cas de dystonie observés lors d'études cliniques menées auprès de patients de moins de 18 ans et dans le cadre desquelles on procédait à une augmentation graduelle de la dose du traitement était similaire à celle observée lors d'études menées auprès d'adultes.

Autres effets indésirables observés au cours de l'évaluation précédant la commercialisation de l'asénapine à prise orale

Voici une liste de termes basés sur la classification MedDRA qui décrivent les événements indésirables survenus en cours de traitement, tels qu'ils sont définis dans l'introduction de la section EFFETS INDÉSIRABLES. Ces symptômes ont été signalés par des patients traités avec SAPHRIS[®] à des doses fixes ou à des doses variables de 5 ou de 10 mg, deux fois par jour, dans le cadre d'études de phases 2/3, dans une base de données regroupant 3 400 patients. Tous les événements considérés comme des effets indésirables possibles du médicament ont été inclus. De plus, les événements importants sur les plans médical et clinique, particulièrement ceux susceptibles d'être utiles au prescripteur ou plausibles sur le plan pharmacologique, ont également été inclus. Les événements déjà mentionnés aux tableaux 1, 2, 3 et 4 ou dans d'autres parties de la section EFFETS INDÉSIRABLES ont été exclus. Bien que les événements signalés soient survenus au cours du traitement avec SAPHRIS[®], ils n'étaient pas nécessairement attribuables à ce médicament.

Les événements indésirables sont aussi classés en fonction de la classification par système-organe MedDRA et par ordre de fréquences décroissantes selon les définitions suivantes : les événements indésirables fréquents se sont produits à au moins une occasion chez au moins 1 patient sur 100 (seuls ceux qui n'ont pas déjà été mentionnés dans le tableau des résultats des études contrôlées par placebo sont énumérés ici); les événements indésirables peu fréquents se sont produits chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins chez 1 patient sur 1 000; les événements indésirables rares se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000.

Troubles des systèmes sanguins et lymphatiques

Peu fréquents : anémie

Rares : thrombocytopénie

Troubles cardiaques

Peu fréquents : tachycardie, bloc de branche temporaire

Troubles oculaires

Peu fréquents : trouble d'accommodation

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquents : paresthésie buccale, glossodynie, œdème de la langue, dysphagie

Troubles généraux

Rares : réaction idiosyncrasique au médicament

Effets attribuables aux examens

Rares : hyponatrémie

Troubles du système nerveux

Peu fréquents : dysarthrie, syndrome malin des neuroleptiques, convulsions, syncope, dyskinésie tardive

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Les comparaisons entre SAPHRIS[®] et le placebo n'ont révélé aucune différence importante d'ordre médical quant aux proportions de patients ayant expérimenté des changements potentiellement significatifs d'un point de vue clinique pour ce qui est des paramètres mesurés dans les épreuves de laboratoire courantes (taux de lipides, glycémie à jeun, taux de transaminases).

Glucose (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperglycémie et diabète) : Le pourcentage de patients présentant une glycémie à jeun d'au moins 7,0 mmol/L à tout moment d'évaluation au cours des études de courte durée était de 14 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à 8 % chez ceux recevant le placebo (études de six semaines sur la schizophrénie) et de 5 % comparativement à 2 %, respectivement (études de trois semaines sur le trouble bipolaire).

Lipides (triglycérides et cholestérol) : Dans les études de six semaines sur la schizophrénie, le pourcentage de patients présentant un niveau de cholestérol total d'au moins 6,2 mmol/L à tout moment d'évaluation était de 17 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] comparativement à 14 % chez ceux recevant le placebo. Le pourcentage de patients présentant un niveau de triglycérides à jeun d'au moins 2,26 mg/dL à tout moment d'évaluation était de 22 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] comparativement à 13 % chez ceux recevant le placebo. Dans les études de trois semaines sur la manie bipolaire, le pourcentage de patients présentant un niveau de triglycérides d'au moins 2,26 mmol/L à tout moment d'évaluation était de 16 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] comparativement à 12 % chez ceux recevant le placebo.

Enzymes hépatiques : Une élévation transitoire et asymptomatique des transaminases hépatiques, de l'alanine aminotransférase (ALAT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) a souvent été observée, en particulier au début du traitement. Lors d'études contrôlées par placebo de courte durée sur la schizophrénie, on a constaté une augmentation moyenne des transaminases de 1,6 unité/L chez les sujets recevant SAPHRIS[®], comparativement à une réduction de 0,4 unité/L chez ceux recevant le placebo. Lors d'études contrôlées par placebo de courte durée sur la manie bipolaire, l'augmentation moyenne des transaminases était de 8,9 unités/L chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à une réduction de 4,9 unités/L chez ceux recevant le placebo. Le pourcentage de patients présentant un niveau de transaminases dépassant trois fois la limite supérieure de la normale, à tout moment d'évaluation, était de 2,5 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à 0,6 % chez ceux recevant le placebo.

Dans une étude de trois semaines, à doses fixes, contrôlée par placebo sur la manie bipolaire, le pourcentage de patients présentant un niveau de transaminases dépassant au moins trois fois la limite supérieure de la normale à tout moment d'évaluation était de 5 % pour la dose de 10 mg deux fois par jour, de 1 % pour la dose de 5 mg deux fois par jour et de 3 % pour le placebo.

Prolactine (voir également MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperprolactinémie) : Lors d'études de six semaines contrôlées par placebo sur la schizophrénie, on a constaté une réduction moyenne du taux de prolactine de 6,5 mcg/L chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à une réduction de 10,7 mcg/L chez ceux recevant le placebo. Le pourcentage de patients présentant un taux de prolactine dépassant au moins quatre fois la limite supérieure de la normale (à tout moment d'évaluation) était de 5 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à 1 % chez ceux recevant le placebo. Lors d'études de trois semaines contrôlées par placebo sur la manie bipolaire, on a constaté une augmentation moyenne du taux de prolactine de 4,9 mcg/L chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à une réduction moyenne de 0,2 mcg/L chez ceux recevant le placebo. Le pourcentage de patients présentant un taux de prolactine dépassant au moins quatre fois la limite supérieure de la normale (à tout moment d'évaluation) était de 2 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®], comparativement à 1 % chez ceux recevant le placebo.

Créatine kinase (CK) : Le pourcentage de patients adultes présentant un niveau de CK dépassant trois fois la limite supérieure de la normale à tout moment d'évaluation était de 6,4 % et de 11,1 % chez les patients traités avec SAPHRIS[®] à raison de 5 mg deux fois par jour et de 10 mg deux fois par jour, respectivement, comparativement à 6,7 % chez ceux recevant le placebo, dans les études de courte durée portant sur l'administration de doses fixes dans le traitement de la schizophrénie et de la manie bipolaire. La pertinence clinique de ce résultat n'est pas connue.

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés depuis la commercialisation de SAPHRIS[®]. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Des réactions graves d'hypersensibilité ont été rapportées après la commercialisation du produit chez des patients traités avec l'asénapine, y compris de rares cas ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$) de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment une enflure de la langue et de la gorge (œdème pharyngé) et un angioœdème (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité). Dans la plupart des cas d'anaphylaxie, un lien avec l'asénapine ne pouvait être exclu.

Des cas peu fréquents ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$) de lésions de la muqueuse buccale, y compris la présence d'ulcères, de phlyctènes et d'inflammation, ont été rapportés après la commercialisation du produit chez les patients recevant de l'asénapine. La majorité des cas sont survenus dans les deux semaines suivant le début du traitement.

D'après les données des études cliniques et les données de pharmacovigilance, des cas de leucopénie/neutropénie ayant un lien temporel avec les antipsychotiques, y compris SAPHRIS[®], ont été signalés. Des cas de granulopénie et d'agranulocytose ont également été rapportés chez des patients traités avec des antipsychotiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique).

De rares cas de priapisme ont été rapportés chez des patients traités avec des antipsychotiques, tels que SAPHRIS[®].

Des cas d'hypersécrétion salivaire et d'anxiété ont été signalés après la commercialisation du produit.

Des chutes peuvent survenir en raison d'un ou de plusieurs effets indésirables, dont les suivants : somnolence, hypotension orthostatique, étourdissements et symptômes extrapyramidaux.

Les antipsychotiques atypiques tels que l'asénapine ont été associés à des cas d'apnées du sommeil, accompagnés ou non de gain de poids. SAPHRIS[®] doit être prescrit avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'apnées du sommeil ou présentant un risque d'apnées du sommeil.

Un risque de somnambulisme et de troubles de l'alimentation liés au sommeil a été associé à l'utilisation des antipsychotiques atypiques, y compris l'asénapine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Étant donné que les antipsychotiques agissent principalement sur le SNC, la prudence est de rigueur si SAPHRIS[®] est administré en concomitance avec d'autres agents à action centrale (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur le style de vie).

Effets potentiels des autres médicaments sur SAPHRIS®

L'asénapine est principalement éliminée par la glucuronidation directe de l'UGT1A4 et par le métabolisme oxydatif des isoenzymes du cytochrome P450 (principalement le CYP1A2). Les effets possibles des inhibiteurs et d'un inducteur de plusieurs de ces voies enzymatiques sur la pharmacocinétique de l'asénapine ont été étudiés (voir le tableau ci-dessous). À l'exception de la fluvoxamine (puissant inhibiteur du CYP1A2), aucun de ces médicaments n'a entraîné des modifications d'importance clinique de la pharmacocinétique de l'asénapine.

Tableau 7 – Résumé des effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition à l'asénapine chez des sujets volontaires en bonne santé

Médicaments coadministrés (Effet présumé sur le CYP450/l'UGT)	Schémas posologiques		Effet sur la pharmacocinétique de l'asénapine		Répercussions cliniques
	Médicament coadministré	Asénapine	C _{max}	ASC _{0-∞}	
Fluvoxamine (inhibiteur du CYP1A2)	25 mg, 2 f.p.j. pendant 8 jours	5 mg en une seule dose	+13 %	+29 %	Administrer en concomitance avec prudence*
Paroxétine (inhibiteur du CYP2D6)	20 mg, 1 f.p.j. pendant 9 jours	5 mg en une seule dose	-13 %	-9 %	Aucun ajustement de la dose d'asénapine nécessaire <i>(voir également Effets potentiels de SAPHRIS® sur les autres médicaments)</i>
Imipramine (inhibiteur des CYP1A2/2C19/3A4)	75 mg en une seule dose	5 mg en une seule dose	+17 %	+10 %	Aucun ajustement de la dose d'asénapine nécessaire
Cimétidine (inhibiteur des CYP3A4/2D6/1A2)	800 mg 2 f.p.j. pendant 8 jours	5 mg en une seule dose	-13 %	+1 %	Aucun ajustement de la dose d'asénapine nécessaire
Carbamazépine (inducteur des CYP3A4/1A2)	200 mg 2 f.p.j. pendant 4 jours 400 mg 2 f.p.j. pendant 15 jours	5 mg en une seule dose	-16 %	-16 %	Aucun ajustement de la dose d'asénapine nécessaire
Valproate (inhibiteur de l'UGT1A4)	500 mg 2 f.p.j. pendant 9 jours	5 mg en une seule dose	2 %	-1 %	Aucun ajustement de la dose d'asénapine nécessaire

f.p.j. : fois par jour

* On s'attendait à ce que la pleine dose thérapeutique de fluvoxamine entraîne une augmentation plus élevée des concentrations plasmatiques d'asénapine.

Effets potentiels de SAPHRIS® sur d'autres médicaments

Du fait de ses propriétés antagonistes sur les récepteurs α_1 -adrénergiques pouvant entraîner une hypotension orthostatique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), SAPHRIS® peut augmenter l'effet de certains antihypertenseurs.

Les résultats des études *in vitro* indiquent que l'asénapine inhibe faiblement le CYP2D6. Après l'administration concomitante de dextrométhorphanne et d'asénapine à des sujets en bonne santé, on a mesuré le rapport entre le dextrométhorphanne (un métabolite du dextrométhorphanne) et le dextrométhorphanne (DX/DM) en tant que marqueur de l'activité du CYP2D6. Le traitement au moyen de l'asénapine à 5 mg, deux fois par jour, a entraîné une diminution de 2,5 fois du rapport DX/DM, ce qui indique une inhibition du CYP2D6. Dans la même étude, le traitement avec la paroxétine à 20 mg par jour a entraîné une diminution plus prononcée du rapport DX/DM, soit 30 fois plus. Lors d'une étude séparée, l'administration concomitante d'une seule

dose de 75 mg d'imipramine et d'une seule dose de 5 mg d'asénapine n'a pas modifié les concentrations plasmatiques du métabolite désipramine (un substrat du CYP2D6). L'administration d'une seule dose de 20 mg de paroxétine (un substrat et un inhibiteur du CYP2D6) au cours du traitement avec l'asénapine à raison de 5 mg, deux fois par jour, à 15 hommes en bonne santé, a entraîné une augmentation de l'exposition à la paroxétine de presque du double. *In vivo*, l'asénapine semble tout au plus un faible inhibiteur du CYP2D6. Toutefois, l'asénapine peut accentuer les effets inhibiteurs de la paroxétine sur son propre métabolisme. Par conséquent, il faudrait faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de SAPHRIS® avec des médicaments qui sont à la fois des substrats et des inhibiteurs du CYP2D6.

Interactions médicament-aliment

Il faut éviter de manger et de boire dans les 10 minutes suivant l'administration du médicament (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Une étude croisée a été menée chez 26 hommes en bonne santé pour évaluer l'effet des aliments sur la pharmacocinétique d'une seule dose de 5 mg d'asénapine. La consommation d'aliments immédiatement avant l'administration par voie sublinguale a diminué de 20 % l'exposition à l'asénapine; la consommation d'aliments quatre heures après l'administration par voie sublinguale a diminué d'environ 10 % l'exposition à l'asénapine. Ces effets sont probablement attribuables à un débit sanguin hépatique accru.

Lors des études cliniques visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de SAPHRIS®, on a demandé aux patients d'éviter de manger pendant les 10 minutes après la prise de la dose sublinguale. Dans ces études, il n'y avait aucune autre restriction concernant les heures de repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Les effets du médicament sur les constantes biologiques n'ont pas été étudiés.

Effets du médicament sur le style de vie

Consommation d'alcool/prise de médicaments exerçant une activité sur le SNC :

Étant donné que l'asénapine, comme pour la plupart des psychotropes, agit principalement sur le SNC, la prise d'asénapine avec de l'alcool ou des médicaments agissant sur le SNC qui ont en commun certains effets indésirables, comme la sédation, doit être évitée.

Usage du tabac : Une analyse pharmacocinétique de populations indique que l'usage du tabac, ayant un effet inducteur sur le CYP1A2, n'a exercé aucun effet sur la clairance de l'asénapine chez les fumeurs. Lors d'une étude croisée, au cours de laquelle 24 hommes en bonne santé (tous des fumeurs) ont reçu une seule dose de 5 mg d'asénapine par voie sublinguale, l'usage concomitant du tabac n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

SAPHRIS[®] est offert sous forme de comprimé sublingual. Pour assurer son absorption optimale, on doit demander aux patients de placer le comprimé sous la langue et d'attendre qu'il soit entièrement dissous. Le comprimé se dissoudra dans la salive en quelques secondes. Les comprimés sublinguaux SAPHRIS[®] ne doivent pas être broyés, croqués, ni avalés. Pour permettre une absorption sublinguale, les patients **ne doivent pas manger ou boire pendant 10 minutes après l'administration de SAPHRIS[®]**.

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Schizophrénie

La dose initiale et usuelle recommandée pour SAPHRIS[®] est de 5 mg deux fois par jour. Dans les études contrôlées de courte durée, aucun bienfait additionnel n'a été observé avec une dose de 10 mg deux fois par jour, mais on a constaté une augmentation évidente de certains effets indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables rapportés dans les études cliniques, Effets indésirables liés à la dose). L'innocuité de doses supérieures à 10 mg deux fois par jour n'a pas été évaluée dans les études cliniques sur la schizophrénie.

Trouble bipolaire

La dose initiale recommandée pour SAPHRIS[®] est de 5 mg deux fois par jour. La dose peut être augmentée à 10 mg deux fois par jour selon la réponse clinique et la tolérance du patient.

Au cours d'une étude contrôlée à court terme sur l'administration de doses fixes en monothérapie, aucun bienfait additionnel n'a été observé à une dose de 10 mg deux fois par jour, comparativement à une dose de 5 mg deux fois par jour.

Dans une étude sur l'administration de SAPHRIS[®] en association avec le valproate ou le lithium, la dose initiale de SAPHRIS[®] était de 5 mg deux fois par jour. Les jours suivants, la dose pouvait être augmentée à 10 mg deux fois par jour. Au total, 55 % des patients ont poursuivi le traitement avec une dose de 5 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude, alors que 45 % des patients sont passés à une dose de 10 mg deux fois par jour à un certain moment de l'étude.

L'innocuité de doses supérieures à 10 mg deux fois par jour n'a pas été évaluée dans les études cliniques sur le trouble bipolaire.

Remplacement d'un autre antipsychotique par SAPHRIS®

Aucune donnée n'a été recueillie systématiquement pour étudier de façon précise le remplacement d'un autre antipsychotique par SAPHRIS® chez les patients atteints de schizophrénie ou de manie bipolaire. On ne dispose pas non plus d'information relativement à l'administration concomitante de SAPHRIS® et d'autres antipsychotiques. Bien que l'arrêt immédiat du premier antipsychotique soit acceptable chez certains patients schizophrènes, une diminution plus graduelle de la posologie peut se révéler plus appropriée chez d'autres. Quel que soit le cas, on doit veiller à réduire le plus possible la période de prise concomitante des deux antipsychotiques.

Considérations posologiques chez les populations particulières

- Patients âgés – Aucun ajustement de la posologie requis
- Patients atteints d'insuffisance rénale – Aucun ajustement de la posologie requis
- Patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée – Aucun ajustement de la posologie requis
- Patients atteints d'insuffisance hépatique grave – SAPHRIS® n'est pas recommandé

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre un comprimé à l'heure prévue, il doit le prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, à moins que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante; il ne doit prendre alors que la dose prescrite au moment indiqué. **Il ne faut pas prendre une double dose de SAPHRIS®.**

Administration

SAPHRIS® est un comprimé sublingual. **Il faut laisser le comprimé dans la plaquette alvéolée jusqu'à l'utilisation.** Avant de prendre le comprimé, le patient doit avoir les mains sèches. Il ne doit pas enfoncer le comprimé à travers la plaquette. Il doit soulever la languette de couleur et prendre délicatement le comprimé. Le comprimé ne doit pas être broyé. Si d'autres médicaments doivent être pris par voie orale au même moment, le comprimé SAPHRIS® doit être pris en dernier.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Quelques cas de surdosage ont été signalés au cours du programme portant sur l'asénapine. Parmi ces quelques cas de surdosage signalés, la dose la plus élevée estimée de SAPHRIS[®] qui a été prise était de 400 mg. Dans la plupart des cas, on ne savait pas clairement si l'asénapine avait été prise par voie sublinguale. Les événements indésirables liés au traitement comprenaient l'agitation et la confusion, l'acathisie, la dystonie orofaciale, la sédation et des résultats anormaux asymptomatiques à l'ÉCG (bradycardie, complexes supraventriculaires et retard de conduction intraventriculaire).

Prise en charge du surdosage

On ne dispose d'aucune donnée précise sur le traitement d'une surdose de SAPHRIS[®]. Il n'existe aucun antidote spécifique à SAPHRIS[®]. La possibilité que plusieurs médicaments soient en cause doit être envisagée. Une surveillance cardiovasculaire est nécessaire en vue de déceler d'éventuelles arythmies. De plus, la prise en charge du surdosage doit être axée sur le traitement de soutien, le maintien d'une oxygénation et d'une ventilation appropriées des voies respiratoires et le soulagement des symptômes. L'hypotension et le collapsus circulatoire doivent être traités avec les mesures appropriées, telles que l'administration intraveineuse de liquides et/ou d'agents sympathomimétiques (l'épinéphrine et la dopamine ne doivent pas être utilisées, car les stimulations bêta peuvent aggraver l'hypotension dans le contexte d'un blocage alpha provoqué par SAPHRIS[®]). En présence de symptômes extrapyramidaux sévères, on doit administrer un médicament anticholinergique. Une surveillance médicale étroite et un suivi attentif doivent être poursuivis jusqu'au rétablissement du patient.

Pour obtenir de l'information à jour sur la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mode d'action de l'asénapine, comme c'est le cas pour les autres médicaments efficaces dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire, n'est pas complètement élucidé. Toutefois, selon son action pharmacologique au niveau des récepteurs, on peut avancer que l'efficacité de l'asénapine pourrait s'expliquer par une association d'activités antagonistes sur les récepteurs D₂ et 5-HT_{2A}. L'action de l'asénapine au niveau des autres récepteurs, c'est-à-dire les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₃ et α₂-adrénergiques, peut également contribuer à ses effets cliniques.

Pharmacodynamie

L'asénapine présente une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇ (valeurs de K_i de 2,5, de 2,7, de 0,07, de 0,18, de 0,03, de 1,6, de 0,25 et de 0,11 nM, respectivement), les récepteurs dopaminergiques D_{2A}, D_{2B}, D₃, D₄ et D₁ (valeurs de K_i de 1,3, de 1,4, de 0,42, de 1,1 et de 1,4 nM, respectivement), les récepteurs α_{1A} , α_{2A} , α_{2B} et α_{2C} -adrénergiques (valeurs de K_i de 1,2, de 1,2, de 0,33 et de 1,2 nM, respectivement) et les récepteurs histaminergiques H₁ (valeur de K_i de 1,0 nM) et une affinité modérée pour les récepteurs H₂ (valeur de K_i de 6,2 nM). Lors d'études *in vitro*, l'asénapine agit comme un antagoniste de ces récepteurs, à l'exception d'une possible activité agoniste partielle sur le récepteur 5-HT_{1A}. L'asénapine n'a pas d'affinité marquée pour les récepteurs cholinergiques muscariniques (p. ex., valeur de K_i de 8 128 nM pour le récepteur M₁).

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration par voie sublinguale, l'asénapine est rapidement absorbée atteignant les pics de concentrations plasmatiques en l'espace de 0,5 à 1,5 heure. La biodisponibilité absolue de l'asénapine administrée à une dose de 5 mg par voie sublinguale est estimée à 35 %. L'augmentation de la dose de 5 à 10 mg deux fois par jour (une augmentation du double) est inférieure à l'augmentation linéaire (1,7 fois) pour ce qui est de l'ampleur de l'exposition à l'asénapine et de la concentration maximale. L'augmentation moins que proportionnelle de la C_{max} et de l'ASC en fonction de la dose peut être attribuée aux capacités limitées d'absorption par les muqueuses buccales après l'administration par voie sublinguale. Lorsque le comprimé est avalé, la biodisponibilité absolue de l'asénapine est faible (< 2 % pour un comprimé oral).

L'ingestion d'eau 2 et 5 minutes après l'administration de l'asénapine a entraîné une exposition réduite à l'asénapine de 19 % et de 10 %, respectivement. Par conséquent, il faut éviter de manger et de boire dans les 10 minutes suivant l'administration du médicament (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : L'asénapine est rapidement distribuée et présente un fort volume de distribution (de 20 à 25 L/kg environ), ce qui indique une distribution extravasculaire importante. L'asénapine est fortement liée (95 %) aux protéines plasmatiques, incluant l'albumine et l' α_1 -glycoprotéine acide.

Métabolisme et excrétion : Les principales voies métaboliques de l'asénapine sont la glucuronidation directe par l'UGT1A4 et le métabolisme oxydatif par les isoenzymes du cytochrome P450 (principalement le CYP1A2).

L'asénapine est un médicament fortement éliminé avec une clairance, après administration par voie intraveineuse, de 52 L/h. Dans un tel cas, la clairance hépatique est influencée principalement par des variations du débit sanguin hépatique plutôt que par des variations de la clairance intrinsèque, c'est-à-dire l'activité enzymatique métabolisante. Après une phase de distribution initiale plus rapide, la demi-vie terminale de l'asénapine est de 24 heures approximativement. Les données tirées d'études cliniques de tomographie par émission de positrons indiquent que l'administration biquotidienne est nécessaire pour maintenir un taux

d'occupation suffisant des récepteurs. Les concentrations d'asénapine à l'état d'équilibre sont atteintes en l'espace de trois jours pour une administration biquotidienne. Dans l'ensemble, la pharmacocinétique de l'asénapine à l'état d'équilibre est semblable à la pharmacocinétique de la dose unique.

Après l'administration d'une seule dose d'asénapine marquée au ^{14}C , environ 90 % de la dose a été récupérée, soit 50 % environ dans l'urine et 40 % dans les fèces. Près de 50 % des dérivés en circulation dans le plasma ont été identifiés, le dérivé prédominant étant l'asénapine N^+ -glucuroconjugué; les autres étaient la N-desméthylasénapine, le N-desméthylasénapine-N-carbamylglucuroconjugué et, en plus petites quantités, l'asénapine à l'état inchangé. L'activité de SAPHRIS[®] (asénapine) en comprimé sublingual est principalement attribuable à la substance mère.

Des études *in vitro* indiquent que l'asénapine est un substrat de l'UGT1A4, du CYP1A2 et, à un degré moindre, du CYP3A4 et du CYP2D6. L'asénapine est un faible inhibiteur du CYP2D6. L'asénapine n'a pas d'effet inducteur sur l'activité du CYP1A2 ou du CYP3A4 dans les cultures d'hépatocytes humains. L'administration concomitante de l'asénapine avec des inhibiteurs, des inducteurs ou des substrats connus de ces voies métaboliques a fait l'objet d'un certain nombre d'études sur les interactions médicamenteuses (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations et situations particulières

Enfants (10 à 17 ans) : L'emploi de SAPHRIS[®] n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Dans l'ensemble, l'exposition à l'asénapine au même niveau de dose a semblé comparable chez les enfants (10 à 17 ans) et les adultes (≥ 18 ans), avec des courbes de concentration sérique en fonction du temps très similaires et se chevauchant. Une analyse pharmacocinétique de population de l'asénapine chez des patients de moins de 18 ans laisse supposer que l'âge, le sexe, l'IMC et la race n'ont aucun effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique de l'asénapine. Dans une étude pharmacocinétique de petite envergure, l'exposition à la N-desméthylasénapine à raison de 10 mg deux fois par jour était plus importante (approximativement 2 fois plus élevée) dans le groupe de sujets âgés de 10 et 11 ans ($n = 4$), comparativement aux autres groupes de traitement.

Personnes âgées : Chez les patients âgés ($n = 96$) atteints de psychose (de 65 à 85 ans), l'exposition à l'asénapine est environ 30 % plus élevée que celle observée chez les adultes plus jeunes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Sexe : Une analyse pharmacocinétique de populations a indiqué qu'il n'existe pas de différences probantes liées au sexe pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques de l'asénapine.

Race : Lors d'une analyse pharmacocinétique de populations, on n'a noté aucun effet d'importance clinique de la race sur les paramètres pharmacocinétiques de l'asénapine.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de l'asénapine étaient similaires chez les sujets atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et chez les sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), on a observé une augmentation 7 fois plus élevée de l'exposition à l'asénapine.

Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques de l'asénapine après l'administration d'une seule dose de 5 mg étaient similaires chez les sujets atteints d'une insuffisance rénale de divers degrés et chez les sujets ayant une fonction rénale normale.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver le médicament à une température de 2 à 30 °C dans son emballage d'origine.

Laisser le comprimé dans la plaquette jusqu'à l'utilisation.

Garder hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé sublingual SAPHRIS® (asénapine) contient 5 mg ou 10 mg d'asénapine (sous forme de maléate). Ingrédients non médicinaux : gélatine et mannitol.

5 mg

Comprimé sublingual rond, de blanc à blanc cassé, à dissolution rapide, portant l'inscription « 5 » en creux sur un côté. Les comprimés sublinguaux sont présentés dans des plaquettes alvéolées d'aluminium détachable en boîtes de 60 comprimés.

10 mg

Comprimé sublingual rond, de blanc à blanc cassé, à dissolution rapide, portant l'inscription « 10 » en creux sur un côté. Les comprimés sublinguaux sont présentés dans des plaquettes alvéolées d'aluminium détachable en boîtes de 60 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : maléate d'asénapine

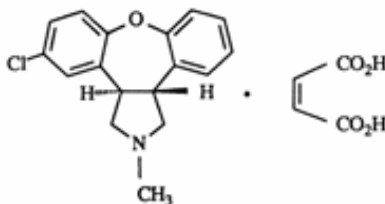
Nom chimique : (3aR,12bR)-rel-5-chloro-2,3,3a,12b-tétrahydro-2-méthyl-1H-dibenz[2,3:6,7]oxépino[4,5-c]pyrrole(2Z)-2-butènedioate (1:1)
[nom selon l'index CA]

trans-5-chloro-2,3,3a,12b-tétrahydro-2-méthyl-1H-dibenz[2,3:6,7]oxépino[4,5-c]pyrrole(Z)-2-butènedioate (1:1)

Formule moléculaire : $C_{17}H_{16}ClNO \cdot C_4H_4O_4$

Poids moléculaire : 401,84

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le maléate d'asénapine est une poudre de blanc à blanc cassé. La solubilité du maléate d'asénapine dans l'eau est de 5,2 mg/mL. Le point de fusion, au départ, est à une température moyenne de 139,9 °C. Le logarithme du coefficient de n-octanol/eau ($\log P_{ow}$) est de 4,9 (dérivés neutres) et de 1,4 (dérivés cationiques) à une température de 21,5 à 23,8 °C. La valeur de pKa du maléate d'asénapine sous forme de base libre protonée est de 8,6 à une température de 21,5 à 23,8 °C.

pH en solution : Solution de maléate d'asénapine à 0,1 % m/v dans l'eau, à 23,5 °C : 4,6.
Solution saturée de maléate d'asénapine dans l'eau, à 23,5 °C : 4,2.

Pouvoir rotatoire défini : $[\alpha]^{20}_{D}$ (10 mg/mL dans le méthanol) : -0,2°.
 $[\alpha]^{25}_{D}$ (10 mg/mL dans le méthanol) : 0,0°.

ÉTUDES CLINIQUES

Efficacité clinique dans le traitement de la schizophrénie

Études de courte durée (six semaines)

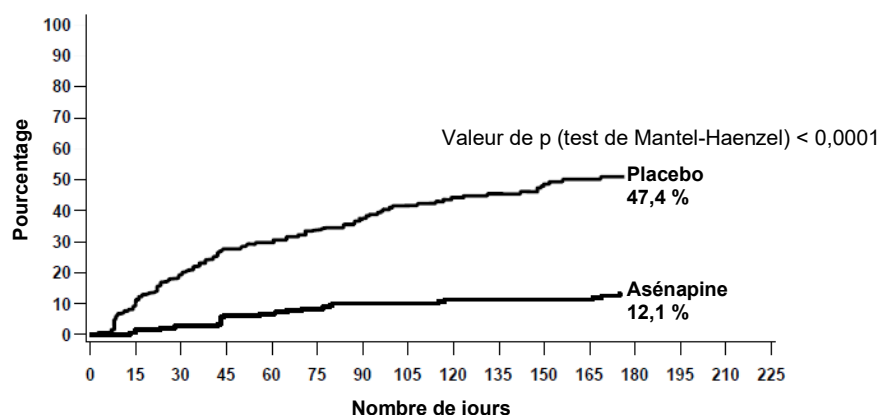
L'efficacité de SAPHRIS® dans le traitement de la schizophrénie a été évaluée dans trois études sur l'administration de doses fixes et dans une étude sur l'administration de doses variables, de courte durée (6 semaines) menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo et par un agent actif auprès de patients qui répondaient aux critères diagnostiques de la schizophrénie, selon le DSM-IV, et qui manifestaient une exacerbation aiguë de leur maladie schizophrénique. Les quatre études comprenaient un groupe témoin recevant un agent actif (rispéridone, olanzapine ou halopéridol), mais leur méthodologie ne permettait pas de comparer directement SAPHRIS® et l'agent comparateur actif. La principale échelle d'évaluation de l'efficacité utilisée était l'échelle PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale* – échelle d'appréciation des symptômes positifs et négatifs). Les paramètres d'efficacité, principal et secondaire, comportaient la variation du score total à l'échelle PANSS, par rapport aux valeurs initiales, et chacun des scores aux sous-échelles PANSS (sous-échelles d'appréciation des symptômes positifs, des symptômes négatifs et de la psychopathologie générale), les scores aux sous-échelles PANSS basées sur les facteurs de Marder et le score de gravité à l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*).

Dans deux de ces études (041004 et 041023), SAPHRIS® s'est révélé plus efficace que le placebo. Dans une troisième étude (041021), on n'a pas pu distinguer SAPHRIS® du placebo; toutefois, un comparateur actif de cette étude était supérieur au placebo. Dans la quatrième étude (041022), ni SAPHRIS® ni le comparateur actif ne se sont avérés supérieurs au placebo.

Étude de plus longue durée (A7501012) comportant une phase ouverte (26 semaines) et une phase de sevrage aléatoire à double insu (26 semaines)

Au total, 700 patients ont été admis à la phase ouverte du traitement avec SAPHRIS® pendant une période maximale de 26 semaines (5 mg ou 10 mg deux fois par jour; doses variables). De ces patients, 386 répondaient aux critères de stabilisation avec SAPHRIS®; ils ont donc été répartis au hasard, à double insu, pour poursuivre le traitement avec SAPHRIS® ou avec le placebo pour une période maximale de 26 semaines. SAPHRIS® a été significativement plus efficace sur le plan statistique que le placebo en ce qui a trait au prolongement du délai avant la rechute ou de la rechute imminente (c.-à-d. exacerbation des symptômes définie par des valeurs seuils préétablies selon le protocole, par une variation des scores aux échelles PANSS et CGI ou par une augmentation des interventions) selon les courbes de Kaplan-Meier. Au terme des 26 semaines, 47 % des patients recevant le placebo ont fait une rechute*, comparativement à seulement 12 % des patients traités avec SAPHRIS® ($p < 0,0001$).

Figure 1 – Délai avant la rechute* dans le cadre de l'étude A7501012



Estimation de Kaplan-Meier du pourcentage de rechute/rechute imminente, déterminé par l'investigateur.

* Rechute/rechute imminente pendant la phase à double insu était définie par a) un score d'au moins 4 (modérément malade) à l'échelle CGI-S pendant au moins 2 jours de la même semaine et augmentation d'au moins 20 % du score total à l'échelle PANSS, ou par des scores d'au moins 5 (modérément malade) aux items hostilité et manque de coopération de l'échelle PANSS, ou par des scores d'au moins 5 (modérément malade) aux items idées délirantes, désorganisation conceptuelle ou activité hallucinatoire de l'échelle PANSS; b) une augmentation des soins psychiatriques et de la prise de médicaments de secours en raison d'une aggravation de la schizophrénie.

Efficacité clinique dans le traitement du trouble bipolaire de type I

Études de courte durée (trois semaines)

L'efficacité de SAPHRIS® en monothérapie dans le traitement de la manie aiguë a été évaluée au cours de trois études ayant une méthodologie similaire, menées à double insu, avec répartition aléatoire, contrôlées par placebo et d'une durée de trois semaines, auxquelles ont participé des patients adultes qui répondaient aux critères diagnostiques du trouble bipolaire de type I, selon le DSM-IV, et qui manifestaient un épisode maniaque aigu ou mixte, avec ou sans caractéristiques psychotiques. Deux de ces études portaient sur l'administration de doses variables et comprenaient un groupe témoin recevant un agent actif, l'olanzapine (études A7501004 et A7501005); la troisième étude portait sur l'administration de doses fixes (étude P05691).

Dans ces études, le principal instrument d'évaluation des symptômes de manie était l'échelle YMRS (*Young Mania Rating Scale* – échelle d'évaluation de la manie de Young).

Dans les deux études à doses variables, les 379 patients ayant été répartis au hasard dans le groupe SAPHRIS® ont reçu ce médicament à une dose initiale de 10 mg, deux fois par jour, et la dose pouvait être ajustée dans l'éventail de 5 à 10 mg, deux fois par jour, à partir du 2^e jour, en se fondant sur l'efficacité et la tolérance. L'analyse selon le protocole avec report en aval de la dernière observation (LOCF) a montré qu'à partir du 2^e jour, SAPHRIS® était supérieur au placebo selon le score total à l'échelle YMRS (voir le tableau 8) et le score *Clinical Global Impression – Bipolar Severity of Illness (mania)* [impression clinique globale – gravité de la maladie bipolaire (manie)]. SAPHRIS® s'est révélé plus efficace que le placebo quant à la réduction des symptômes de manie au cours des trois semaines.

Au cours de l'étude à doses fixes, 126 sujets ont reçu le placebo, 122 sujets ont reçu l'asénapine à raison de 5 mg deux fois par jour et 119 sujets ont reçu l'asénapine à 10 mg deux fois par jour. D'après l'analyse selon le protocole utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM), les deux doses d'asénapine (5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour) se sont révélées supérieures au placebo en ce qui concerne la variation par rapport aux valeurs initiales des scores totaux à l'échelle YMRS au jour 21 (voir le tableau 8). Une différence statistiquement significative a été observée entre l'asénapine et le placebo dès le jour 2. Au cours de cette étude contrôlée de courte durée portant sur l'administration de doses fixes, aucun bienfait additionnel n'a été observé avec une dose de 10 mg deux fois par jour, comparativement à une dose de 5 mg deux fois par jour.

Tableau 8 – Études de trois semaines sur la manie bipolaire

Numéro de l'étude	Groupe de traitement	Paramètre d'efficacité primaire : score total à l'échelle YMRS		
		Score initial moyen (écart type)	Variation moyenne par rapport aux valeurs initiales selon la méthode des MC (erreur type)	Différence ^a après soustraction de l'effet placebo (IC à 95 %)
Études 1 et 2 (doses variables)	SAPHRIS [®] de 5 à 10 mg* 2 f.p.j.	28,8 (6,2)	-11,1 (0,5)	-4,5 (-6,3 à -2,7)
	Placebo	28,7 (6,3)	-6,7 (0,7)	--
Étude 3 (doses fixes)	SAPHRIS [®] à 5 mg* 2 f.p.j.	29,7 (5,9)	-14,4 (1,0)	-3,5 (-6,3 à -0,7)
	SAPHRIS [®] à 10 mg* 2 f.p.j.	30,2 (5,4)	-14,9 (1,0)	-4,0 (-6,9 à -1,2)
	Placebo	30,0 (5,6)	-10,9 (1,0)	--

f.p.j. : fois par jour

IC : intervalle de confiance, non ajusté pour comparaisons multiples; MC : moindres carrés.

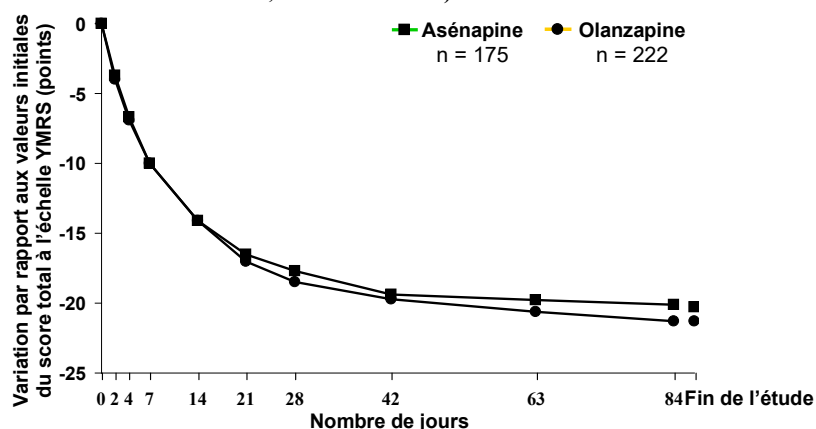
^a Différence (médicament moins placebo) quant à la variation par rapport aux valeurs initiales selon la méthode des moindres carrés.

* Doses qui se sont révélées efficaces.

Étude de prolongation (neuf semaines)

De plus, les sujets qui recevaient un traitement actif et avaient mené à terme les études A7501004/5 pouvaient poursuivre le même traitement actif (SAPHRIS[®] à 5-10 mg, deux fois par jour ou olanzapine à 5-20 mg, une fois par jour) dans le cadre d'une étude de prolongation (A7501006, n = 397) d'une durée de neuf semaines additionnelles. Dans cette étude, on a observé le maintien de l'effet de SAPHRIS[®] pendant les neuf semaines additionnelles.

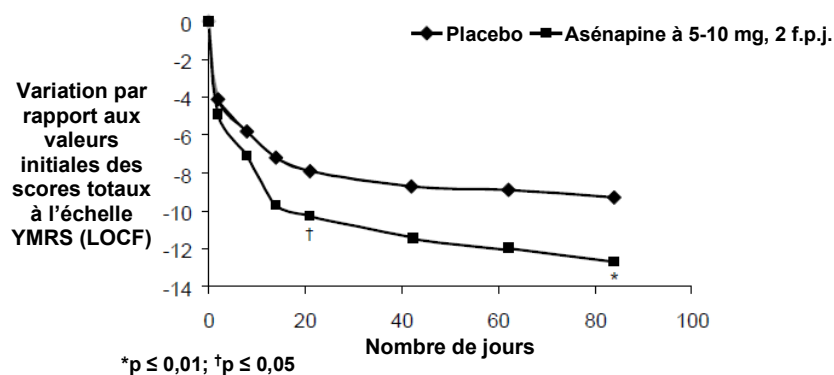
Figure 2 – Variations, par rapport aux valeurs initiales, du score total à l'échelle YMRS (intention de traiter, report de la dernière valeur mesurée, étude A7501006)



Étude portant sur un traitement d'association (12 semaines)

Lors d'une étude contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, d'une durée de 12 semaines (A7501008) à laquelle ont participé 318 patients manifestant des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I, avec ou sans caractéristiques psychotiques, et ayant reçu du lithium ou du valproate en monothérapie pendant au moins 2 semaines avant la répartition aléatoire, l'ajout de SAPHRIS® s'est révélé plus efficace que le lithium ou le valproate en monothérapie pour réduire les symptômes maniaques, de la 3^e à la 12^e semaine suivant la répartition aléatoire.

Figure 3 – Variation par rapport aux valeurs initiales des scores totaux à l'échelle YMRS, dernières observations reportées (LOCF) [étude A7501008]



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

Les propriétés pharmacodynamiques de l'asénapine ont été déterminées dans une vaste gamme d'épreuves *in vitro* et *in vivo* utilisées pour la caractérisation des agents putatifs dans le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire.

Comparativement à la rispéridone, à l'olanzapine, à la quétiapine, à la clozapine, à l'aripiprazole, à la ziprasidone et à l'halopéridol, l'asénapine est un antagoniste de plusieurs récepteurs avec un ordre de grandeur différent d'affinités de liaison aux récepteurs humains comme les récepteurs sérotoninergiques, noradrénergiques, dopaminergiques et histaminergiques. Par rapport à d'autres antipsychotiques, l'asénapine interagit fortement avec un éventail plus étendu de récepteurs 5-HT humains, montrant une affinité de liaison (K_i) subnanomolaire (nM) pour les récepteurs 5-HT_{2C} (0,03), 5-HT_{2A} (0,07), 5-HT_{2B} (0,18), 5-HT₆ (0,25) et 5-HT₇ (0,11), les récepteurs α_{2B} -adrénergiques (0,33) et les récepteurs D₃ (0,4). L'affinité pour ces récepteurs était plus élevée que celle pour les récepteurs D_{2A} (1,3 nM) et D_{2B} (1,4 nM). L'asénapine présente un taux d'affinité nanomolaire (nM) pour les récepteurs suivants : 5-HT_{5A} (1,6), 5-HT_{1A} (2,5), 5-HT_{1B} (2,7), α_{1A} (1,2), α_{2A} (1,2), α_{2C} (1,2), H₁ (1,0), H₂ (6,2) et D₁ (1,4). L'asénapine a bloqué l'activation induite par l'agoniste des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₆, 5-HT₇, D₁, D₂, D₃, α_{1A} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , H₁ et H₂. Contrairement à l'olanzapine, à la quétiapine et à la clozapine, l'asénapine n'a pas montré d'affinité marquée pour les récepteurs muscariniques. De plus, l'asénapine montre une certaine affinité pour les récepteurs H₂. L'asénapine (de 1 nM à 5 nM) a accentué les potentiels évoqués par le récepteur NMDA (acide N-méthyl D-aspartate) dans les cellules pyramidales du cortex de rats, ce qui laisse supposer que l'asénapine peut également hausser l'activité glutamatergique par un mécanisme indirect.

L'analyse *in vivo* du taux d'occupation des récepteurs dans le cerveau de rats a montré que l'asénapine entraînait une augmentation, liée au temps et à l'exposition, du taux d'occupation des récepteurs D₂ et 5-HT_{2A}. Des taux plasmatiques de 0,48 ng/mL et de 1,24 ng/mL ont été nécessaires pour obtenir un taux d'occupation de 50 % des récepteurs 5-HT_{2A} et des récepteurs D₂, respectivement. L'intervalle des taux plasmatiques nécessaires pour atteindre un taux d'occupation des récepteurs D₂ de 60 % à 80 %, taux qui semblait nécessaire pour obtenir une activité antipsychotique, était de 1 à 3 ng/mL.

L'asénapine agit comme un antagoniste puissant des récepteurs 5-HT_{2A}, α_2 -adrénergiques et D₂ dans le cerveau des rats. Des expériences électrophysiologiques effectuées sur des rats anesthésiés ont montré que l'asénapine a fortement bloqué les effets inhibiteurs du récepteur 5-HT_{2A} (DE₅₀ : 0,075 mg/kg, par voie i.v.) et l'activation du récepteur α_2 -adrénergique (DE₅₀ : 0,085 mg/kg, par voie i.v.) sur la décharge neuronale du *locus coeruleus* noradrénergique. L'inhibition évoquée du récepteur D₂ de l'activité neuronale, tegmentale ventrale, dopaminergique a été aussi bloquée par l'asénapine (DE₅₀ : 0,040 mg/kg, par voie i.v.). L'administration prolongée d'asénapine (à raison de 0,03, de 0,1 et de 0,3 mg/kg, par voie s.-c., deux fois par jour) a exercé des effets spécifiques à des sites et dépendants de la dose sur les sous-types de récepteurs sérotoninergiques, α -adrénergiques et dopaminergiques et de récepteurs inotropes du glutamate. En général, ses effets ont été semblables à ceux observés avec les médicaments antipsychotiques atypiques. Par conséquent, l'asénapine a augmenté la liaison aux récepteurs D₂ et a diminué la densité de liaison aux 5-HT_{2A} dans le cerveau de rats, à des sites spécifiques. Lors de l'utilisation de l'asénapine, on a également observé des augmentations des α_1 et α_2 -adrénocepteurs, ainsi que de la densité de liaison aux récepteurs 5HT_{1A}, dans le cortex préfrontal. Ces changements de densité de liaison au récepteur monoamine sont vraisemblablement dus à une réponse d'adaptation à l'effet de blocage prolongé de l'asénapine au niveau des récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et noradrénergiques. Parallèlement aux changements au niveau des récepteurs dopaminergiques,

sérotoninergiques et α -adrénergiques, l'administration prolongée d'asénapine était également associée à des altérations de la densité de liaison aux récepteurs du glutamate du type NMDA et du type AMPA – acide propionique 2-amino-3-(3-hydroxy-5-méthyl-isoxazol-4-yle). Dans l'ensemble, les données sur la pharmacologie des récepteurs montrent que l'asénapine partage certaines caractéristiques clés avec les antipsychotiques atypiques, dont une forte affinité pour les récepteurs D₂ et un blocage puissant de ces récepteurs, combinés à des effets antagonistes sur les récepteurs α_2 -adrénergiques et une affinité relativement plus élevée pour les récepteurs 5-HT_{2A}.

Dans des études comportementales de courte durée menées sur des rongeurs, l'asénapine (à raison de 0,001 à 3 mg/kg, par voie s.-c.) a montré des propriétés antisérotonergiques et antidopaminergiques puissantes ainsi qu'une activité lors des tests prédictifs de l'efficacité antipsychotique. L'asénapine (à 0,05, à 0,1 et à 0,2 mg/kg, par voie s.-c.) a entraîné une suppression, dépendante de la dose, de la réponse d'évitement conditionnée avec une DE₅₀ de 0,12 mg/kg. On a observé une inhibition préférentielle de l'activité locomotrice stimulée par de faibles doses d'amphétamine (à 1 mg/kg, par voie s.-c.) plutôt que l'inhibition de l'activité locomotrice stimulée par des doses élevées d'amphétamine (à 3 mg/kg, par voie s.-c.), lorsqu'on a administré l'asénapine aux doses minimales efficaces (DME) de 0,03 et de 0,1 mg/kg (s.-c.), respectivement. L'asénapine administrée à une DME de 0,03 mg/kg (s.-c.) a conduit à la réversion de l'interruption de l'inhibition du réflexe de sursaut induite par l'apomorphine chez les rats. Dans les modèles comportementaux de rats ou de singes relatifs au dysfonctionnement cognitif, l'asénapine (à des doses de 0,05 à 0,15 mg/kg, par voie s.-c.) était efficace dans l'amélioration de la performance de tâches sur le plan de la flexibilité cognitive ou de l'apprentissage avec inversions. Le traitement avec l'asénapine (à raison de 0,06 à 0,6 mg/kg, deux fois par jour, par voie intrapéritonéale), d'une durée de cinq semaines, a réduit une perte d'apport en sucrose légère et prolongée, induite par un stress (modèle putatif de l'évaluation de l'anhédonie) chez les rats.

À des doses exerçant une activité antipsychotique et autre activité comportementale, l'asénapine (à raison de 0,05 à 0,5 mg/kg, par voie s.-c.) a augmenté l'efflux de dopamine chez le rat dans le cortex préfrontal interne, l'hippocampe, le noyau accumbens et le néostriatum. Elle a également augmenté l'efflux de noradrénaline et d'acétylcholine dans le cortex préfrontal médian et l'hippocampe, pour un éventail similaire de doses. De plus, à une dose de 0,2 mg/kg (s.-c.), l'asénapine a entraîné, chez le rat, des augmentations des taux d'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC) dans le cortex préfrontal médian, le noyau accumbens et le néostriatum ainsi que des hausses des taux d'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA) dans le cortex préfrontal interne et le noyau accumbens, ce qui indique qu'elle stimule le métabolisme de la 5-HT et de la dopamine dans le cortex préfrontal interne et le noyau accumbens après une administration aiguë.

Lors du test de catalepsie (prédicteur de la présence de symptômes extrapyramidaux) effectué chez le rat, des doses relativement plus élevées (DME : 1 mg/kg, par voie s.-c.) d'asénapine ont été nécessaires pour produire un effet cataleptique. Ce résultat est conforme au profil des autres antipsychotiques atypiques montrant une affinité relativement plus élevée pour le récepteur 5-HT_{2A} que pour le récepteur D₂, une propriété qui semble indiquer un faible potentiel d'induction de symptômes extrapyramidaux.

Pharmacologie des énantiomères et des métabolites

La pharmacologie non clinique des deux énantiomères de l'asénapine laisse supposer que les deux jouent un rôle dans la médiation des effets pharmacodynamiques de l'asénapine. Ce fait est fondé sur des données *in vitro* et des données *in vivo* qui laissent entendre que le profil pharmacologique des deux énantiomères n'est pas très différent de celui de l'asénapine. La contribution de l'activité pharmacologique provenant des métabolites de l'asénapine est considérée comme peu probable à l'intervalle des doses thérapeutiques de 5 à 10 mg, deux fois par jour. L'analyse pharmacologique a montré que les métabolites reconnus ont une activité grandement réduite (p. ex., au niveau des récepteurs D₂ et 5-HT_{2A}), une exposition relativement faible et/ou une incapacité à traverser la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacologie d'innocuité

Des études spécifiques ont été menées avec l'asénapine pour évaluer ses effets sur la dépolarisation cardiaque. À la suite du test hERG, la CI₂₀ extrapolée de l'asénapine était 67 fois supérieure à la concentration efficace estimée de la substance libre chez l'humain après l'administration d'une dose de 10 mg deux fois par jour. De façon similaire, le métabolite N-desméthyl n'est pas supposé interagir avec le canal hERG à des concentrations cliniquement importantes. On a noté que le métabolite N⁺-glucuroconjugué ne présentait aucune activité hERG.

Les résultats d'une étude sur les fibres de Purkinje isolées de chiens indiquent que l'asénapine a principalement induit des diminutions de la durée du potentiel d'action, particulièrement au niveau de l'APD₅₀. Ces effets étaient associés à une diminution du plateau de potentiel d'action touchant principalement le courant ionique du canal calcique. La N-desméthylasénapine a exercé des effets comparables, mais à des concentrations 10 fois supérieures approximativement.

Une seule dose de 5 mg/kg d'asénapine administrée par voie sous-cutanée à des rats conscients a déclenché un effet dépressif transitoire sur les centres respiratoires centraux, 20 minutes après l'administration. La dose qui correspondait à l'absence d'effet était de 1,5 mg/kg avec une C_{max} estimée de 100 ng/mL.

Des études pharmacologiques évaluant l'innocuité ont montré que l'asénapine induit des effets cardiovasculaires (diminution de la tension artérielle, tachycardie et hypotension orthostatique), les deux énantiomères étant également actifs. La N-desméthylasénapine présente une activité intrinsèque plus faible, tant *in vivo* qu'*in vitro*.

L'asénapine peut déclencher une hypotension orthostatique associée à des étourdissements, à de la tachycardie et, chez certains patients, à une syncope, particulièrement au début du traitement, ce qui traduit probablement ses propriétés antagonistes α₁-adrénergiques.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques globales de l'asénapine chez les animaux de laboratoire sont marquées par une clairance relativement élevée, un fort volume de distribution et une courte demi-vie. La pharmacocinétique était linéaire en fonction de la dose (sauf dans le cas des doses élevées administrées par voie orale), stationnaire dans le cas de l'administration de doses

répétées et n'a pas montré de différences significatives relativement au sexe des patients. Les propriétés pharmacocinétiques des énantiomères individuels étaient similaires chez le chien et l'humain; de légères différences ont été observées dans d'autres espèces. L'asénapine pénètre facilement les membranes (comme l'ont démontré les études *in vitro*), ce qui a entraîné une absorption élevée, une pénétration facile du SNC, une distribution dans les tissus (incluant le transfert placentaire) et la sécrétion dans le lait. Chez les animaux de laboratoire, on a observé que le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement élevé, celui des fractions libres se situant entre 2 et 4 %. L'asénapine a une certaine affinité pour les tissus contenant de la mélanine (yeux et peau).

Métabolisme

Le métabolisme de l'asénapine se fait par les voies d'oxydation et de conjugaison. Les métabolites observés ont été nombreux et sont apparus par plusieurs voies séquentielles, aboutissant à un profil métabolique complexe. Les métabolites plasmatiques chez l'humain comprennent l'asénapine N⁺-glucuroconjugué, la N-desméthylasénapine et le N-desméthylasénapine-N-carbamylglucuroconjugué; le métabolite N-oxyde était important chez les animaux seulement. Les métabolites observés chez les humains sont également présents chez les animaux de laboratoire, du moins lorsqu'on compare les temps de rétention. De plus, toutes les voies métaboliques, telles qu'elles ont été observées chez l'humain, ont également été observées dans les espèces précliniques.

Excrétion

Les produits dérivés du médicament étaient excrétés dans l'urine et les fèces; les pourcentages variaient selon les espèces. L'asénapine à l'état inchangé représentait de 2 à 16 % de la dose totale excrétée, le reste étant sous forme de métabolites. Des études *in vitro* menées sur des enzymes humaines participant au métabolisme de l'asénapine ont permis d'orienter la méthodologie des études cliniques sur l'effet d'inhibition du CYP3A4 (cimétidine) et l'induction du CYP3A4 (carbamazépine), sur l'effet d'inhibition du CYP2D6 (paroxétine), d'inhibition du CYP2C19 (imipramine), d'inhibition du CYP1A2 (fluvoxamine) et d'inhibition de l'UGT (acide valproïque). Les effets sur la pharmacocinétique de l'asénapine et des métabolites importants choisis sont conformes aux résultats obtenus *in vitro* et se sont révélés d'une importance clinique limitée. On peut s'attendre à ce que seule la coadministration avec la fluvoxamine, un puissant inhibiteur du CYP1A2, puisse entraîner des augmentations importantes des concentrations plasmatiques d'asénapine. *In vivo*, l'asénapine exerce un faible effet inhibiteur sur le CYP2D6, mais peut rehausser les effets inhibiteurs des médicaments qui sont à la fois des substrats et des inhibiteurs du CYP2D6, comme dans le cas de la paroxétine, entraînant une augmentation de l'exposition à la paroxétine.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez les rats, les valeurs de DL₅₀ (voie orale) se situaient dans l'intervalle de 110 à 176 mg/kg. Les chiens mâles ont toléré une dose allant jusqu'à 200 mg/kg en une seule dose par voie orale, le système nerveux central montrant certaines réactions à des doses de 50 mg/kg et plus. L'administration par voie intraveineuse de l'asénapine à des rats n'a causé aucun décès jusqu'à

une dose atteignable maximale de 21 mg/kg. Les signes cliniques importants qui touchaient principalement le SNC comprenaient des convulsions, un manque de coordination motrice, une diminution de l'activité/position en décubitus ventral et un comportement stéréotypé (chien).

Toxicité de doses répétées

Dans les études de toxicité portant sur des doses répétées, la morbidité/mortalité observée après l'administration de doses élevées était attribuable aux effets sur le SNC, y compris les convulsions, ainsi qu'à une pharmacologie exagérée. Des signes cliniques légers tels que l'hypoactivité et le myosis ont été observés chez les animaux après l'administration de faibles doses, et les concentrations sanguines associées étaient inférieures aux concentrations thérapeutiques chez l'humain. Des études sur la toxicité de doses répétées à des rats et à des chiens ont principalement montré des effets pharmacologiques limitant la dose, tels que la sédation. De plus, on a observé des effets médiés par la prolactine sur les glandes mammaires et des perturbations du cycle œstral. L'administration de doses élevées par voie orale à des chiens a entraîné une hépatotoxicité qui n'avait pas été observée après une administration prolongée par voie intraveineuse. Des changements hépatiques microscopiques ont été observés après l'administration de doses répétées dans des études menées chez des rats. Il s'agissait principalement d'une hypertrophie hépatocellulaire attribuée à une induction des enzymes microsomales ayant également entraîné une augmentation du poids du foie et une hypertrophie des cellules folliculaires thyroïdiennes. Il est probable que ces résultats ne puissent être appliqués aux patients puisqu'une induction des enzymes hépatiques n'a été observée, dans les cultures d'hépatocytes humains, qu'à des concentrations d'asénapine nettement supérieures aux concentrations thérapeutiques. Une augmentation du poids des glandes surrénales et des changements microscopiques ont été observés chez les rats. Chez les animaux, des effets médiés par la prolactine sur les organes reproducteurs et les glandes mammaires chez les femelles sont survenus à des concentrations systémiques sous-thérapeutiques.

Pendant la période de sevrage du médicament (durée de six semaines) d'une étude de un an portant sur l'administration orale de l'asénapine chez des rats et des chiens, on a observé des signes probants de rétablissement (partiel). Il n'y a eu aucun signe d'effets retardés attribuables à l'arrêt de l'administration des doses selon les critères d'évaluation toxicologiques standards.

Mutagenèse

On n'a pas obtenu de données probantes montrant un effet génotoxique potentiel de l'asénapine lors du test de réversion de mutation bactérienne *in vitro*, du test de mutation génique directe *in vitro* dans les cellules de lymphome murin, du test d'aberration chromosomique *in vitro* dans des lymphocytes humains, du test d'échange *in vitro* des chromatides sœurs dans les lymphocytes de lapins ou du test du micronoyau *in vivo* dans des cellules de rats.

Carcinogénèse

Dans le cadre d'une étude sur l'action carcinogène pendant la durée de vie de souris CD-1, l'asénapine a été administrée par voie sous-cutanée à des doses équivalant à celles entraînant des taux plasmatiques (ASC) estimés à 5 fois ceux notés chez l'humain recevant la dose maximale

recommandée, soit 10 mg, deux fois par jour. L'incidence des lymphomes malins était accrue chez les souris femelles, avec une dose sans effet entraînant des taux plasmatiques estimés à 1,5 fois ceux notés chez les humains recevant la dose maximale recommandée. La souche de souris utilisée présente une incidence élevée et variable de lymphomes malins et on ignore la signification de ces résultats chez l'humain. On n'a observé aucune hausse des autres types de tumeurs chez les souris femelles. Chez les souris mâles, on n'a observé aucune hausse des tumeurs, tous types confondus.

Lors d'une étude de cancérogénicité pendant la durée de vie de rats Sprague Dawley, l'asénapine n'a pas causé de hausse des tumeurs lorsqu'elle a été administrée par voie sous-cutanée à des doses équivalant à celles entraînant des taux plasmatiques (ASC) estimés à 7,5 fois les taux notés chez l'humain recevant la dose maximale recommandée.

Effets sur la fécondité

L'asénapine n'a pas modifié la fécondité des rats étudiés qui ont reçu, par voie orale, des doses allant jusqu'à 10,6 mg/kg, deux fois par jour. Cette dose est dix fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'humain, soit 10 mg, deux fois par jour, administrée par voie sublinguale (dose calculée en mg/m²).

Effets toxiques sur la reproduction et le développement

Lors d'études de toxicologie portant sur la reproduction de lapins et de rats, l'asénapine s'est révélée embryotoxique. Aucun signe d'effets tératogènes n'a été observé dans les études sur la fertilité et sur le développement prénatal et postnatal chez les rats ainsi que dans les études sur le développement embryo-fœtal chez les lapins (voie orale ou i.v.) ou chez les rats (voie orale). Cependant, une augmentation de la fréquence des malformations squelettiques a été observée chez les rats ayant reçu une dose de 1,5 mg/kg par voie i.v. pendant la gestation, alors qu'une dose de 0,9 mg/kg n'a exercé aucun effet observable et a été associée à une marge d'exposition de 3,4 mg, selon l'ASC, comparativement à la dose thérapeutique de 10 mg deux fois par jour chez l'humain. Une toxicité embryo-fœtale, y compris un retard de l'ossification et une diminution du poids fœtal, a été observée après l'administration par voie orale d'une dose de 10,6 mg/kg deux fois par jour pendant la gestation, tant chez les rats que chez les lapins, alors que la dose de 1,8 mg/kg deux fois par jour n'a exercé aucun effet observable chez les deux espèces et a été associée à une marge d'exposition, par rapport à la dose thérapeutique de 10 mg deux fois par jour chez l'humain, 1,75 et 3 fois plus élevée (mg/m²), respectivement. Dans une étude sur la fertilité menée chez le rat, une hausse de la perte d'embryons avant et après la nidation a été observée à des doses de 1,8 et de 10,6 mg/kg administrées deux fois par jour et une perte accrue de ratons ainsi qu'un retard dans le développement squelettique ont été observés à toutes les doses (0,35 à 10,8 mg/kg deux fois par jour); par conséquent, aucune dose sans effet n'a pu être établie pendant cette étude pour ce qui est de la toxicité embryo-fœtale. Lorsque l'asénapine était administrée par voie intraveineuse à des lapines gravides à des doses pouvant atteindre 0,44 mg/kg, on n'a observé aucun signe d'embryotoxicité, et la marge d'exposition était de 2,7, selon l'ASC, comparativement à la dose de 10 mg administrée deux fois par jour chez l'humain. Un taux accru de mortalité néonatale a été observé dans tous les groupes chez la descendance de rates traitées au cours de la gestation et de la lactation à des

doses i.v. de 0,3 à 1,5 mg/kg. D'après une étude sur l'allaitement croisé, les données ont permis de conclure que l'asénapine déclenchait des pertes péri- et postnatales qui étaient attribuables à des effets sur les ratons plutôt qu'au comportement d'allaitement perturbé des rates. Aucune dose sans effet nocif n'a été établie avec des doses i.v. d'asénapine aussi faibles que 0,3 mg/kg, lesquelles sont associées à une exposition légèrement (30 %) supérieure aux doses thérapeutiques chez l'humain.

L'asénapine a été associée à une maternotoxicité à toutes les doses et à des concentrations sous-thérapeutiques dans toutes les études sur la reproduction/le développement, mis à part dans les études sur l'administration orale de l'asénapine chez le lapin.

Tolérance locale

La tolérance locale de l'asénapine en comprimés sublinguaux a été analysée chez des chiens femelles. L'administration jusqu'à une dose de 15 mg, deux fois par jour, utilisant les comprimés sublinguaux contenant 5 mg d'asénapine, pendant sept jours consécutifs, n'a pas provoqué de changements macroscopiques ou histopathologiques au site du traitement.

Autres études de toxicité

Antigénicité

L'asénapine administrée par voie orale ou sous-cutanée (de 0,03 à 3 mg/kg) à des cobayes n'a montré aucun signe d'antigénicité, selon l'épreuve d'anaphylaxie active, l'épreuve d'anaphylaxie cutanée passive et l'épreuve d'hypersensibilité retardée.

Phototoxicité

Étant donné que le spectre des rayons UV de l'asénapine montre une certaine absorption résiduelle à des longueurs d'onde supérieures à 290 nm, on l'a analysé en utilisant le test de fixation du rouge neutre *in vitro* 3T3 (*Neutral Red Uptake test* ou NRU test) afin de déterminer la phototoxicité. Les résultats montrent que l'asénapine n'a pas d'effet phototoxique dans ce modèle.

Libération de prolactine et activité locomotrice

L'asénapine a été administrée par voie sous-cutanée (2,8 mg/kg) à des rats mâles adultes Sprague Dawley, pendant 28 jours, pour étudier le modèle d'activité locomotrice au cours de la phase de rétablissement et examiner les effets sur la libération de prolactine après l'administration d'une seule dose. La rispéridone (à 5 mg/kg, par voie orale) a servi d'agent comparateur. L'arrêt du traitement a été suivi par une longue période d'activité diurne accrue. Après huit semaines, l'activité ne montrait plus de différence significative comparativement au groupe témoin. La rispéridone n'a montré aucun signe probant d'augmentation de l'activité après l'arrêt du traitement.

Lors d'une étude à méthodologie similaire, on a évalué le taux plasmatique de prolactine après l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses. La réponse des rats mâles adultes Sprague Dawley au traitement avec l'asénapine ou la rispéridone était essentiellement similaire et les hausses de libération de prolactine, après l'administration d'une seule dose ou de plusieurs doses, étaient similaires dans les groupes traités.

Toxicité chez les jeunes animaux

L'administration d'asénapine par voie sous-cutanée à de jeunes rats âgés de deux semaines, pendant huit semaines, n'a pas modifié l'apprentissage, la mémoire, la coordination motrice ou la capacité de reproduction, mais a augmenté l'activité locomotrice après l'arrêt du traitement médicamenteux à toutes les doses; les rats ont cependant montré des signes de rétablissement, contrairement aux rates et ce jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement. Par conséquent, aucune dose sans effet n'a été établie.

RÉFÉRENCES

1. Bosveld-van Haandel LJM, Slooff CJ, van den Bosch RJ. Reasoning about the optimal duration of prophylactic antipsychotic medication in schizophrenia: evidence and arguments. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:335-346.
2. Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14(2):87-96.
3. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349:1738-1749.
4. Guy W. CGI: clinical global impressions. In: *ECDUE assessment manual for psychopharmacology, revised*. 1976, 217-222.
5. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, eds. *The American Psychiatric Press Textbook of Psychiatry*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999.
6. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Rating Manual*. New York, 1986.
7. Lindenmayer JP, Bernstein-Hyman R, Grochowski S. A new five factor model of schizophrenia. *Psychiatr Q* 1994;65:299-322.
8. Simpson GM, and Angus JWS. Drug-induced Extrapyrarnidal Disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-19.
9. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970;212:11-19.
10. Tohen M, Jacobs TG, Feldman PD. Onset of action of antipsychotics in the treatment of mania. *Bipolar Disord* 2000;2(3 Pt 2):261-268.
11. Weissman MM, Bruce ML, Leaf PJ et al. Affective disorders, in *Psychiatric Disorders in America*. Robins L, Regier DA, eds. New York: Free Press, 1990.
12. Potkin, Cohen, Panagides. Efficacy and tolerability of asenapine in acute schizophrenia: A placebo- and risperidone-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1492-1500.
13. Schoemaker, Naber, Vrijland, Panagides, Emsley. Long-term assessment of asenapine vs. olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Pharmacopsychiatry* 2010;43(4):138-146.
14. Kane, Cohen, Zhao, Alphs, Panagides. Efficacy and safety of asenapine in a placebo- and haloperidol-controlled trial in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):106-115.

15. Kane, Mackle, Snow-Adami, Zhao, Szegedi, Panagides. A randomized placebo-controlled trial of asenapine for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(3):349-355.
16. McIntyre, Cohen, Zhao, Alphs, Macek, Panagides. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord* 2010;122(1-2):27-38.
17. McIntyre, Cohen, Zhao, Alphs, Macek, Panagides. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord* 2009;11(7):673-686.
18. McIntyre, Cohen, Zhao, Alphs, Macek, Panagides. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord* 2009;11(8):815-826.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR
LE CONSOMMATEUR**

**SAPHRIS®
(comprimés sublinguaux d'asénapine)**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SAPHRIS® et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de SAPHRIS®. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

SAPHRIS® (asénapine) en comprimé sublingual est utilisé pour traiter les symptômes de la schizophrénie et des épisodes maniaques ou mixtes associés au trouble bipolaire de type I chez l'adulte.

La schizophrénie est une maladie caractérisée par des symptômes tels que : le fait d'entendre, de voir ou de ressentir des choses qui n'existent pas, les fausses croyances, une méfiance inhabituelle, un repli sur soi, un discours et un comportement incohérents et une absence d'émotion. Les personnes atteintes de cette maladie peuvent également être dépressives, anxieuses ou tendues, ou éprouver un sentiment de culpabilité.

Les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire de type I sont caractérisés par des symptômes comme un état d'euphorie, une quantité excessive d'énergie, une diminution importante du besoin de dormir, une élocution très rapide avec des pensées qui défilent et, parfois, une irritabilité grave.

SAPHRIS® ne guérira pas votre maladie, mais il pourra vous aider à prendre vos symptômes en charge et à réduire le risque de rechute.

Les effets de ce médicament

SAPHRIS® appartient à une classe de médicaments appelée antipsychotiques atypiques.

Les médicaments antipsychotiques exercent des effets sur les substances chimiques assurant la communication entre les cellules nerveuses (neurotransmetteurs). Les maladies qui touchent le cerveau, telle la schizophrénie, peuvent être dues à un déséquilibre des substances chimiques dans le cerveau. Ces déséquilibres peuvent être à l'origine de certains de vos symptômes. Les médecins et les chercheurs ne sont pas certains des causes de ces déséquilibres. Le mode d'action exact de SAPHRIS® est encore inconnu. Toutefois, il semble rétablir l'équilibre des substances chimiques appelées dopamine et sérotonine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas SAPHRIS® si vous êtes allergique (hypersensible) à l'asénapine ou à l'un des ingrédients de la liste des « Ingrédients non médicinaux » ci-dessous. Des réactions allergiques graves ont été rapportées chez des patients prenant de l'asénapine. Parmi les signes de réaction allergique, on compte la difficulté à respirer, les éruptions cutanées, les démangeaisons, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une sensation de tête légère.

L'ingrédient médicinaux

Les comprimés sublinguaux SAPHRIS® contiennent l'ingrédient actif suivant : l'asénapine.

Les ingrédients non médicinaux

Les comprimés sublinguaux SAPHRIS® renferment les ingrédients inactifs suivants : gélatine et mannitol.

Les formes posologiques

Les comprimés sublinguaux SAPHRIS® sont offerts en deux teneurs : 5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Divers médicaments appartenant à la même classe que SAPHRIS® ont été associés à une augmentation du taux de mortalité lorsqu'ils sont administrés à des patients âgés atteints de démence. SAPHRIS® n'est donc pas indiqué chez cette population de patients.

Des réactions allergiques graves ont été rapportées chez des patients prenant de l'asénapine. Les signes de réactions allergiques peuvent comprendre une difficulté à respirer, les éruptions cutanées, les démangeaisons, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une sensation de tête légère. Dans plusieurs cas, ces réactions surviennent après la première dose. Demandez d'urgence des soins médicaux si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser SAPHRIS® si :

- vous avez déjà reçu un diagnostic pour une maladie dont les symptômes incluent une température corporelle élevée et une raideur musculaire (aussi connue sous le nom de syndrome malin des neuroleptiques);
 - vous avez déjà présenté des mouvements anormaux de la langue ou du visage (connus également sous le nom de dyskinésie tardive);
- Sachez que ces deux affections peuvent être causées par ce type de médicament.
- vous prenez d'autres médicaments, quels qu'ils soient (sur ordonnance ou en vente libre);
 - vous souffrez d'une maladie cardiaque, avez subi un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un mini-AVC ou avez des antécédents familiaux de ces affections;
 - vous recevez un traitement contre une maladie cardiaque qui vous prédispose à une basse tension artérielle;

- vous êtes diabétique ou prédisposé au diabète (taux sanguin de sucre élevé ou antécédents familiaux de diabète);
- vous souffrez d'épilepsie (convulsions);
- vous avez de la difficulté à avaler (dysphagie);
- vous avez des problèmes hépatiques graves. En pareil cas, ne prenez pas SAPHRIS®;
- vous pratiquez des activités physiques intenses, travaillez dans un endroit exposé au soleil et où il fait chaud ou si vous avez de la difficulté à réguler votre température corporelle centrale;
- vous avez des pensées suicidaires;
- vous présentez un taux sanguin plus élevé de l'hormone prolactine (hyperprolactinémie);
- vous avez un faible taux de globules blancs;
- vous présentez l'un des facteurs de risque suivants contribuant à l'apparition de caillots sanguins : antécédents familiaux de caillots sanguins, âge (plus de 65 ans), tabagisme, obésité, intervention chirurgicale majeure récente (par exemple, remplacement de la hanche ou du genou), immobilité en raison d'un déplacement en avion ou autre raison, prise de contraceptifs oraux (« la pilule »);
- vous consommez des boissons alcoolisées ou des drogues à usage récréatif;
- vous avez déjà fait un usage abusif de drogues.

Vous devez prévenir votre médecin si vous présentez l'une ou l'autre de ces affections, car il/elle pourrait vouloir ajuster votre dose de médicament ou suivre votre état pendant un certain temps. Vous devez également informer votre médecin en cas de manifestation ou d'aggravation de l'une de ces affections pendant votre traitement avec SAPHRIS®.

L'asénapine peut causer la somnolence, une baisse subite de la tension artérielle lorsque vous vous levez, des étourdissements et des changements dans votre capacité à vous déplacer et à garder l'équilibre; ces effets peuvent occasionner des chutes et, par conséquent, des fractures et d'autres blessures. Certains médicaments, certaines maladies et certains problèmes de santé peuvent aggraver ces effets. Les patients présentant un risque de chute doivent être évalués avant l'instauration d'un traitement avec l'asénapine.

Ne prenez pas SAPHRIS® si vous êtes enceinte, à moins d'indication contraire de votre médecin. Si vous devenez enceinte ou prévoyez le devenir pendant votre traitement avec SAPHRIS®, demandez le plus tôt possible à votre médecin si vous pouvez continuer à prendre SAPHRIS®.

N'allaitez pas pendant votre traitement avec SAPHRIS®.

Effets sur les nouveau-nés

Certains nouveau-nés dont la mère a été traitée avec un antipsychotique pendant la grossesse présentaient des symptômes sévères ayant nécessité leur hospitalisation. Il arrive parfois que les symptômes disparaissent d'eux-mêmes. Les parents doivent être prêts en tout temps à demander d'urgence des soins médicaux pour leur nouveau-né si ce dernier a de la difficulté à respirer, s'il est

somnolent, s'il a les muscles tendus ou flasques (comme une poupée en chiffon), s'il tremble ou s'il a de la difficulté à se nourrir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez mentionner à vos médecins, dentistes et pharmaciens que vous prenez SAPHRIS®.

Vous devez informer votre médecin et votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, quels qu'ils soient, y compris les produits en vente libre.

Si vous prenez des antidépresseurs (plus particulièrement de la fluvoxamine, paroxétine), vous devez en informer votre médecin, car il peut s'avérer nécessaire de modifier la dose de SAPHRIS® ou celle de l'antidépresseur.

Étant donné que SAPHRIS® exerce ses effets principalement dans le cerveau, il peut se produire des perturbations provenant d'autres médicaments (ou l'alcool) qui agissent également sur le cerveau, lesquelles sont attribuables à des effets additifs sur la fonction cérébrale.

Comme SAPHRIS® peut abaisser la tension artérielle, la prudence est de rigueur dans le cas où SAPHRIS® est pris avec d'autres agents qui baissent la tension artérielle.

Ne consommez pas d'alcool pendant votre traitement avec SAPHRIS®.

Pendant votre traitement avec SAPHRIS®, ne prenez d'autres médicaments que si votre médecin vous confirme que vous pouvez les prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Prenez toujours SAPHRIS® exactement comme votre médecin ou votre pharmacien vous l'a recommandé. Vous devez vérifier la posologie appropriée auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous avez le moindre doute. La dose habituelle est de un comprimé de 5 ou de 10 mg, deux fois par jour.

Laissez le comprimé dans la plaquette jusqu'à ce que vous soyez prêt à le prendre. Vos mains doivent être sèches lorsque vous touchez au comprimé. N'enfonchez pas le comprimé à travers la plaquette. Soulevez la languette de couleur (figure 1) et retirez délicatement le comprimé (figure 2). Ne broyez pas le comprimé.

Pour assurer une absorption optimale, placez le comprimé sous la langue et attendez qu'il soit entièrement dissous (figure 3). Le comprimé se dissoudra dans la salive en quelques secondes. Vous ne devez ni avaler ni croquer le comprimé. Dans les 10 minutes suivant la prise du comprimé, vous ne devez ni manger ni boire (figure 4). Lorsque vous prenez SAPHRIS® au même

moment que vos autres médicaments par voie orale, vous devez prendre SAPHRIS® en dernier et seulement après avoir avalé l'autre médicament et bu de l'eau ou tout autre liquide.

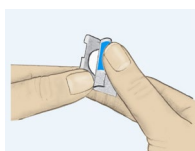


Figure 1

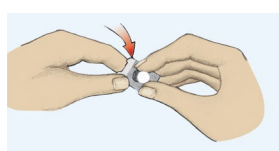


Figure 2

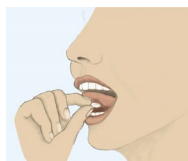


Figure 3



Figure 4

Si vous arrêtez de prendre SAPHRIS®, vous perdrez les effets du médicament. Même si vous vous sentez mieux, n'arrêtez pas de prendre SAPHRIS®; ne modifiez pas non plus le nombre de prises quotidiennes de SAPHRIS® sans avoir d'abord consulté votre médecin. Si vos symptômes diminuent ou disparaissent, c'est probablement parce que votre traitement est efficace. Le traitement au moyen de SAPHRIS® doit donc être poursuivi aussi longtemps que vous et votre médecin croyez qu'il vous apporte des bienfaits.

Ne donnez SAPHRIS® à personne d'autre. Votre médecin a prescrit SAPHRIS® uniquement pour vous et votre état de santé. L'emploi de SAPHRIS® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, n'hésitez pas à les poser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dose excessive

Si vous avez pris un nombre plus élevé de comprimés sublinguaux SAPHRIS® que celui prescrit par votre médecin, contactez le centre antipoison de votre région, informez immédiatement votre médecin ou rendez-vous au service d'urgence de l'hôpital le plus près. N'oubliez pas d'apporter la plaquette de médicaments. Il est possible que vous vous sentiez agité et confus.

Dose oubliée

Ne doublez pas votre dose pour compenser une dose oubliée. Si vous avez oublié une dose, prenez la dose suivante de la façon habituelle. Si vous oubliez de prendre deux ou plusieurs doses, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

SAPHRIS®, comme d'autres médicaments, peut entraîner des effets secondaires. Ces effets sont généralement légers et

temporaires, mais certains peuvent être plus graves et nécessiter une intervention médicale.

Des réactions allergiques graves ont été rapportées chez des patients prenant de l'asénapine. Les signes de réaction allergique peuvent comprendre une difficulté à respirer, une éruption cutanée, des démangeaisons, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une sensation de tête légère. Dans plusieurs cas, ces réactions surviennent après la première dose. Demandez d'urgence des soins médicaux si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes.

Les effets secondaires le plus souvent observés avec SAPHRIS® sont les suivants :

- endormissement
- gain de poids
- appétit accru
- somnolence
- agitation
- mouvements lents et tremblements
- contractions musculaires lentes ou soutenues
- étourdissements
- altération du goût
- contractions musculaires involontaires
- sensation d'engourdissement dans la langue ou la bouche
- fatigue
- élévation du taux de protéines hépatiques

Effets secondaires peu fréquents :

- épisode d'évanouissement
- convulsions
- mouvements musculaires anormaux : ensemble de symptômes qualifiés d'extrapyramidaux incluant un ou plusieurs des symptômes suivants : mouvements musculaires anormaux, de la langue ou de la mâchoire, contractions musculaires lentes ou soutenues, spasmes musculaires, tremblements, mouvements oculaires anormaux, contractions musculaires involontaires, mouvements lents ou agitation
- trouble de la parole
- rythme cardiaque anormalement rapide ou lent
- bloc de branche temporaire
- hypotension en passant à la position debout
- sensation d'engourdissement dans la langue ou la bouche
- enflure du visage et des lèvres ou douleur au niveau de la langue
- difficulté à avaler
- ulcères ou ampoules et douleur dans la bouche

Effets secondaires rares :

- syndrome malin des neuroleptiques (confusion, diminution ou perte de conscience, forte fièvre et rigidité musculaire sévère)
- réactions allergiques graves
- troubles de l'accommodation
- salivation excessive (bave)
- anxiété

IMPORTANT – VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Votre médecin doit déterminer votre poids corporel avant d’amorcer un traitement au moyen de SAPHRIS® et continuer de le surveiller aussi longtemps que vous prendrez ce médicament. Votre médecin doit réaliser une analyse sanguine avant d’amorcer un traitement au moyen de SAPHRIS®. Il évaluera votre taux de sucre et, dans le cas des patients présentant certains facteurs de risque, le nombre de globules blancs susceptibles de combattre une infection. Votre médecin répétera les analyses sanguines tout au long du traitement.

Si votre taux de prolactine est élevé (mesuré à l’aide d’une analyse sanguine) et que vous souffrez d’hypogonadisme, vous pourriez présenter un risque de fracture osseuse due à l’ostéoporose. Cela peut affecter aussi bien les hommes que les femmes.

En début de traitement, certaines personnes peuvent s’évanouir ou manifester des symptômes tels que des étourdissements ou une sensation de tête légère, surtout lorsqu’elles se lèvent d’une position couchée ou assise. Les patients âgés sont plus susceptibles de ressentir ces symptômes, lesquels disparaissent habituellement avec le temps, mais, dans le cas contraire, informez-en votre médecin.

Des chutes peuvent survenir en raison d’un ou de plusieurs effets secondaires, dont les suivants : somnolence, baisse subite de la tension artérielle lorsque vous vous levez, étourdissements et changements dans votre capacité à vous déplacer et à garder l’équilibre.

SAPHRIS® peut modifier votre concentration ou votre vigilance. Assurez-vous que vous n’éprouvez pas ces effets avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Si l’un ou l’autre de ces effets secondaires deviennent graves ou si vous manifestez tout autre effet qui n’a pas été mentionné dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d’urgence des soins médicaux
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
Fréquents	Spasmes musculaires		✓	
	Tremblements (tremblements ou frémissements involontaires)		✓	
Peu fréquents	Rigidité ou raideur musculaire marquée, accompagnée d’une forte fièvre, d’une fréquence cardiaque rapide ou irrégulière, de transpiration,			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptômes/effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et demandez d’urgence des soins médicaux
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
	d’un état de confusion ou d’une diminution du niveau de conscience			
	Convulsions (c.-à-d. perte de connaissance avec mouvements saccadés incontrôlables)			✓
	Évanouissement			✓
	Mouvements anormaux de la langue ou du visage		✓	
	Difficulté à avaler		✓	
	Réaction allergique (symptômes comprenant une difficulté à respirer, des éruptions cutanées, des démangeaisons, une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, ou une sensation de tête légère)			✓
	Érections persistantes (plus de 4 heures) et douloureuses			✓
	Apparition ou aggravation d’un problème de constipation			✓
Fréquence inconnue	Caillots de sang : enflure, douleur et rougeur à un bras ou une jambe, qui peuvent aussi être chauds au toucher. Apparition soudaine d’une douleur thoracique, d’une difficulté à respirer et de palpitations cardiaques		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec SAPHRIS®.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

SAPHRIS® doit être conservé entre 2 °C et 30 °C. SAPHRIS® ne doit pas être utilisé après la date de péremption indiquée sur la plaquette alvéolée et la boîte. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conservez les comprimés dans leur emballage d'origine.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de SAPHRIS® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le [site Web de Santé Canada](#), ou en téléphonant chez Organon Canada Inc. au 1-844-820-5468.

Ce dépliant a été préparé par Organon Canada Inc.

Dernière révision : le 27 avril 2021

® N.V. Organon, utilisée sous licence.

© 2021 Organon Canada Inc. Tous droits réservés.