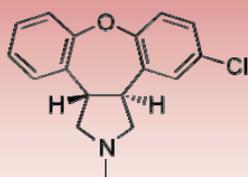


Evaluación farmacoterapéutica – Número 23, año 2012

## Asenapina

### Descripción del medicamento

#### Principio activo



Maleato de Asenapina

#### Presentaciones

**SYCREST® : Comprimidos Sublinguales**

**5mg 60 comp. P.V.P. = 156,32 €**

**10mg 60 comp. P.V.P. = 156,32€**



#### Nombres comerciales (laboratorio)

Sycrest® ( Lundbeck España)

#### Grupo terapéutico (ATC)

Antipsicóticos: diazepinas, oxacepinas, tiazepinas y oxepinas. Código ATC : N05AH5

#### Indicación terapéutica

Episodios maníacos moderados a graves en adultos con trastorno bipolar tipo I (TBP I)

#### Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud.

#### Excipiente de declaración obligatoria

Manitol (E421)

#### Fecha de autorización EMA

01 de Septiembre de 2010

#### Fecha de comercialización en España

24 de octubre de 2011

#### Valoración



**NO VALORABLE**

**Información insuficiente**

#### Escala de Valoración

- ?** NO VALORABLE: Información insuficiente
- X** NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
- !** SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
- ✓** MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
- ✓✓** IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

#### Coste comparado

Fármaco	Dosis diaria	Coste diario €	Coste mensual €
Asenapina*	10-20mg	4,82	144,6
Olanzapina EFG	5-20mg	0,95-3,78	28,5-113,4
Risperidona EFG	2-6mg	0,27-0,83	8,1-24,9
Aripiprazol*	15-30mg	4,65-9,31	139,5-279,3
Quetiapina EFG	400-800mg	2,17-4,34	65,1-130,2
Quetiapina* prolong	400-800mg	3,49-6,97	104,7-209,1

\*Coste aplicando la reducción -7.5% (RD 8/2010)

#### Resumen

- Asenapina es un nuevo antipsicótico indicado en el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves en adultos con TBPI.
- Los limitados estudios disponibles, de corta duración y escaso número de pacientes, muestran una eficacia superior a placebo y un mantenimiento de la misma en su comparación frente a olanzapina.
- No se han realizado estudios tanto en monoterapia como en terapia combinada frente a otras alternativas.
- Presenta un perfil de seguridad similar a otros antipsicóticos atípicos. Son necesarios estudios adicionales a más largo plazo que confirmen los datos obtenidos en el escaso desarrollo clínico.
- La información y experiencia disponibles parecen insuficientes para establecer su verdadero papel en la indicación autorizada.

## 1. INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TBP) es una enfermedad grave, crónica y recurrente, caracterizada por una alteración del estado de ánimo, alternando periodos de manía o de depresión con periodos de estabilización o eutimia. El pico máximo de edad en la que aparecen los primeros episodios se sitúa entre 15 y 19 años y se calcula que hasta un 2% de la población española podría sufrir este trastorno, siendo igual para ambos sexos.

La definición y los criterios diagnósticos más utilizados para el TBP-I, son los expuestos en el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición (DSM-IV-TR)<sup>1</sup>, definiéndose el TBP tipo-I, como aquel que cursa con uno o más episodios de manía con una duración mínima de siete días, con o sin episodios depresivos.

El objetivo del tratamiento consiste en un control eficaz del curso de la enfermedad a largo plazo, evitando las crisis y minimizando o eliminando los síntomas.

El uso de los nuevos antipsicóticos atípicos debe limitarse a los periodos de crisis, y en combinación con un estabilizador del estado de ánimo, teniendo además en cuenta que administrado en monoterapia, posee un impacto neurocognitivo deteriorante para el paciente.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA<sup>2,3</sup>

### 2.1. Indicación clínica autorizada en España.

Indicado para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociado con el trastorno bipolar I en adultos.

### 2.2. Posología y forma de administración.

En el episodio maníaco, la dosis de inicio recomendada en monoterapia es de 10 mg dos veces al día (mañana y noche), aunque se puede reducir a 5 mg dos veces al día según valoración clínica.

Para terapia de combinación, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día y dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente individual, la dosis puede aumentarse a 10 mg dos veces al día.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y no existe experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave. En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Se aconseja precaución en el caso de moderada y no se recomienda en los casos de insuficiencia hepática grave.

Los comprimidos sublinguales no deben masticarse ni tragarse. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración. No se aconseja el tratamiento en pacientes incapaces de cumplir con esta forma de administración por la baja biodisponibilidad de asenapina ingerida.

### 2.3 Farmacocinética.

Se absorbe rápidamente, ya que con una dosis de 5 mg se alcanza una C<sub>max</sub> de 4ng/ml con una T<sub>max</sub> en 0,5-1,5 horas y con una biodisponibilidad del 35%. Se distribuye rápidamente uniéndose a proteínas plasmáticas (96%), alcanzando el estado estacionario a los tres días de dosis repetidas. Se metaboliza en hígado a través de glucuronidación (UGT1A4), oxidación y metilación (ambas por CYP1A2, 2D6 y 3A4). Los metabolitos son inactivos. Es un inhibidor débil de

CYP2D6. Asenapina se elimina principalmente a través de orina (50%) y heces (40%).

## 3. EFICACIA

La eficacia y seguridad se han establecido en una serie de ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados tanto con placebo como con comparador activo (olanzapina):

- En monoterapia. Dos estudios pivotaes de corta duración e idéntico diseño (ARES-3A y ARES-3B) y dos extensiones de los mismos de 9 y 40 semanas (ARES-9 y ARES-40).
- En terapia combinada (a litio o valproato). Un estudio de 12 semanas (Apollo-12) seguido de una extensión de seguridad de 40 semanas (Apollo-40).

### Monoterapia

En los dos estudios de corta duración (3 semanas) se incluyeron pacientes adultos (media 39 años) que hubieran presentado un episodio moderadamente grave o grave de manía, diagnosticado como TB de tipo I ó mixto, con una puntuación de al menos 20 puntos en la escala YMRS (Young Mania Rating Scale); escala de 11 items para medición de la intensidad de la sintomatología maniaca, con una puntuación de 0 a 60 en la que puntuaciones más altas indican mayor gravedad de los síntomas.

Los pacientes fueron asignados para recibir asenapina (10 mg el primer día y dosis flexibles entre 5 – 10 mg los siguientes), olanzapina (dosis inicial de 15 mg el primer día y después dosis flexibles entre 5 – 20 mg /día) o placebo. Los estudios estaban diseñados para evaluar la eficacia frente a placebo, no teniendo la potencia suficiente para comparar directamente asenapina vs olanzapina (incluida únicamente como control para valorar la sensibilidad de los estudios).

La variable principal de eficacia fue la variación en la puntuación YMRS desde el estado basal. Como variables secundarias se incluyeron los respondedores YMRS (pacientes con descenso superior al 50% en esta escala respecto al inicio), los remitentes YMRS (pacientes con puntuación final menor de 12) y variaciones desde estado basal de diferentes escalas como la CGI-BP (Clinical Global Impresión for Bipolar Disorder Scale) y MADRS (Montgomery-Aberg Depression Rating Scale).

En el primero de estos estudios, ARES-3<sup>4</sup>, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre asenapina y placebo respecto a la variable principal (variación media al final del estudio en YMRS de -11,5 para asenapina vs -7,8 para placebo).

En cuanto a las variables secundarias del estudio, las tasas de respondedores fue del 42,6% para asenapina y del 34,0% para placebo y las de remitentes del 35,5% vs 34,9%, no alcanzando estas diferencias una significación estadística (cosa que sí ocurrió en el caso de olanzapina respecto a placebo).

El número de pacientes necesario a tratar (NNT) para que uno de ellos se benefició de la eficacia de asenapina vs placebo fue de 12 (en el caso de olanzapina el NNT fue de 5).

Las tasas de abandono fueron del 33% para asenapina, del 21% para olanzapina y del 42% para placebo.

En el segundo estudio de 3 semanas, ARES-3B<sup>5</sup>, los resultados obtenidos en la variación YMRS mostraron diferencias estadísticamente significativas entre cada

uno de los tratamientos activos y el placebo. Respecto a la tasa de respondedores y la de pacientes en remisión fue mayor para asenapina en comparación a placebo (42,3% vs 25,2% y 40,2% vs 22,3% respectivamente). Los valores obtenidos en estas tasas fueron mayores con olanzapina que con asenapina. El NNT de asenapina en relación a placebo fue de 6 mientras que el de olanzapina frente a placebo fue de 5. Las tasas de abandono fueron del 37% para asenapina, del 20% para olanzapina y del 38% para placebo.

A partir de estos ensayos (pacientes que completaron satisfactoriamente los estudios de 3 semanas) se realizó una extensión a doble ciego con nueve semanas adicionales de tratamiento, estudio ARES-9<sup>6</sup>, cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia y tolerabilidad de asenapina frente a olanzapina para determinar su no inferioridad. Los pacientes continuaron con el tratamiento que estaban recibiendo excepto los que recibían placebo, que cambiaron de forma ciega a asenapina y a los que solo se les evaluó a efectos de seguridad. Los resultados obtenidos mostraron en relación al criterio principal de eficacia (cambio en la puntuación total YMRS) la no inferioridad de asenapina frente a olanzapina durante el periodo de 12 semanas (-24,4 asenapina vs -23,9 olanzapina). La tasa de abandonos fue del 47% para el grupo placebo/asenapina, del 38% para asenapina y del 36% para olanzapina.

Además, a continuación se realizó otra extensión adicional de 40 semanas, estudio ARES-40<sup>7</sup>, con el objetivo principal de evaluar la seguridad y la tolerabilidad mediante recogida de episodios adversos, síntomas extrapiramidales, valores de laboratorio y medidas antropométricas. La eficacia fue una variable secundaria no observándose diferencias entre

asenapina y olanzapina en la reducción de YMRS. Una limitación del estudio es no tener rama placebo como comparador.

Terapia combinada

Un estudio de 12 semanas, APOLLO-12<sup>8</sup>, evaluó la eficacia de asenapina frente a placebo como terapia combinada a litio o valproato. Los pacientes recibieron dosis flexibles de asenapina (5-10 mg dos veces al día) o placebo, continuando su tratamiento con litio o valproato (se permitía un ajuste de dosis pero no un intercambio entre ellos).

La variable principal fue la variación en la puntuación total YMRS desde la visita basal hasta la semana 3, obteniéndose diferencias significativas entre el grupo de terapia combinada con asenapina y el grupo placebo (-9,7 vs -7,7).

A continuación se realizó una extensión de 40 semanas, APOLLO-40<sup>8</sup>, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de asenapina frente a placebo. Se incluyeron 77 de los 116 pacientes que completaron el estudio de terapia combinada de 12 semanas. Las tasas de finalización fueron del 46% para asenapina y del 42% para placebo.

En el informe de evaluación de la EMA<sup>9</sup> encontramos diversas cuestiones sobre las limitaciones de esta serie de ensayos (críticas al diseño y metodología de alguno de los estudios, comentarios sobre que la no inferioridad frente a olanzapina fuese concluyente, ausencia de estudios sobre dosis/respuesta para esta patología, falta de estudios frente a otros antipsicóticos tanto en monoterapia como en terapia combinada, estudios sobre seguridad a largo plazo...).

Se necesita un mayor conocimiento de algunas de ellas para establecer el lugar de asenapina en el tratamiento del trastorno bipolar.

Estudio	Semanas	Nº pacientes			Reducción de los síntomas de la manía Cambio desde inicio a final de estudio ( Escala Y-MRS)		
		Asenapina 10-20 mg/día	Placebo	Olanzapina 5-20mg/día	Cambio Grupo Asenapina	Cambio Grupo Placebo	Cambio Grupo Olanzapina
ARES-3A <sup>4</sup>	3	183	94	203	-11.5	-7.8	-14.6
ARES-3B <sup>5</sup>	3	189	103	188	-10.8	-5.5	-12.6
ARES-9 <sup>6</sup>	12	181	94	229	-24.4		-23.9
ARES-40 <sup>7</sup>	52	79	32	107	-28,6*		-28,2*
APOLLO-12 <sup>8</sup>	12	155	163	-	-10,3	-7,9	
APOLLO-40 <sup>8</sup>	52	38	33	-	-12,7*	-9,3*	

Tabla 1 Resumen estudios.

\*eficacia objetivo secundario

**4. SEGURIDAD<sup>2,3</sup>**

**4.1. Reacciones adversas.**

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos se clasificaron en: muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%), poco frecuentes (0,1-1,0%), raras (0,01-0,1%) y puntuales (<0,01%).

A nivel digestivo, se observó con frecuencia hipoestesia y aumento de transaminasas, y menos frecuentemente disfagia, glosodinia, parestesia y glositis. Las reacciones de hipersensibilidad (lengua hinchada) fueron de frecuencia desconocida y las de tipo cardiovascular fueron poco frecuentes. Sin embargo, las neurológicas/psicológicas se observaron muy frecuentemente

(ansiedad y somnolencia), frecuentes (distonia, acatisia, discinesia, parkinsonismo, sedación, mareo, trastorno del gusto) y poco frecuentes síncope, disartria y síntomas extrapiramidales.

Aunque raramente se produjo síndrome neuroléptico maligno en los estudios realizados, los psiquiatras deben valorar los riesgos frente a los beneficios, ya que en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy se incrementa el riesgo de padecer este síndrome.

Las alteraciones respiratorias (embolia pulmonar), alteraciones oftalmológicas (trastornos de la acomodación ocular), hematológicas (neutropenia) y las

alteraciones del aparato reproductor (amenorrea y disfunción eréctil) fueron de rara aparición.

Se presentó de forma frecuente la rigidez muscular y de forma rara la rabdomiolisis. El aumento de peso se produjo en un 14% vs 33% con olanzapina y la hiperglucemia e hiperprolactinemia aparecieron ocasionalmente.

#### 4.2. Advertencias y Precauciones.

Asenapina puede ocasionar hipotensión ortostática y síncope por sus propiedades  $\alpha$ -adrenérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia en embarazadas, niños, adolescentes y mayores de 65 años, por lo que debe ser administrada con precaución, no recomendándose en pacientes con demencia de edad avanzada debido a un mayor riesgo de muerte, ni tampoco en pacientes con antecedentes de convulsiones ni enfermedades cardiovasculares.

Este medicamento podría ocasionar somnolencia o sedación al inicio del tratamiento por lo que se deberá evitar manejar maquinaria peligrosa.

Con el uso de asenapina se ha notificado síndrome

neuróléptico maligno y en caso de aparecer signos y síntomas de discinesia habría que detener el tratamiento.

#### 4.3 Contraindicaciones.

Cuando existe hipersensibilidad a asenapina o a alguno de los excipientes (manitol) y en insuficiencia hepática y renal grave.

#### 4.4. Interacciones.

Se debe evitar la ingesta de asenapina con alcohol y se debe utilizar con precaución con cualquier fármaco que actúe sobre el sistema nervioso central.

Se han descrito incrementos de los niveles plasmáticos de asenapina como consecuencia de la inhibición del CYP1A2 por parte de fluvoxamina.

Se debe utilizar con precaución con medicamentos que sean sustratos e inhibidores de la CYP2D6 (dextrometorfano o paroxetina).

Puede aumentar los efectos de ciertos antihipertensivos con posibilidad de inducir hipotensión ortostática.

Puede antagonizar el efecto de levodopa y de agonistas dopaminérgicos.

### CONCLUSIONES

**Asenapina es un nuevo antipsicótico atípico de administración sublingual que está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos en adultos con TBI. Es un medicamento que parte de una escasa experiencia clínica constituida por estudios, frente a placebo y frente a olanzapina, de corta duración y escaso número de pacientes. Si bien en estos estudios ha demostrado ser más eficaz que placebo y un mantenimiento de la eficacia en su comparación con olanzapina. El perfil de seguridad es similar a otros medicamentos del grupo y las mejorías observadas (cuestiones como ganancia de peso/síndrome metabólico) deben confirmarse con estudios posteriores. Además, se necesitan estudios complementarios sobre eficacia frente a otras alternativas disponibles, sobre seguridad a largo plazo y que nos aclaren otras cuestiones que posibiliten establecer su papel en el tratamiento de esta patología y la calidad de vida del paciente.**

### BIBLIOGRAFIA

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TRTM). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
2. Ficha técnica de SYCREST®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Disponible en: <https://sinaem4agemed.es/consaem>.
3. Micromedex. <http://www.thomsonhc.com/micromedex2/librarian>
4. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. 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.
5. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. 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): 673-86. Erratum in: *Bipolar Disord* 2010; 12 (3): 350.
6. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord* 2009; 11 (8): 815-26. Erratum in: *Bipolar Disord* 2010; 12 (1):112.
7. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphs L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010; 126 (3): 358-65.
8. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides; for the Apollo Study Group. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: Results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32(1): 46-55.
9. European Medicines Agency. Public assessment report for Sycrest (asenapine).

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Para cualquier duda puede dirigirse a: CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).  
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.  
Teléfono: 968 37 52 65/66 Fax: 968 36 59 40  
[ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es) ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud: [www.murciasalud.es/ciemps](http://www.murciasalud.es/ciemps)  
Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel J. Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.