



FEM

Ficha de
Evaluación de
Medicamentos

2013; (3)

<http://dx.doi.org/10.11119/FEM2013-03>

Asenapina



NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO. DENOMINACIÓN

Asenapina (DCI)

MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S)

Sycrest® (Lundbeck)

GRUPO TERAPÉUTICO

N05AH05 - Antipsicóticos. Diacepinas, oxazepinas y tiazepinas.

RESUMEN

- Asenapina es un antipsicótico atípico indicado en el tratamiento de episodios maníacos moderados a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos.

- Asenapina ha demostrado una mayor reducción de la intensidad de la sintomatología maníaca que placebo en los ECA publicados, aunque con ciertas deficiencias metodológicas; y no ha podido demostrar la no inferioridad frente a olanzapina.

- Su perfil de seguridad parece similar al de otros antipsicóticos. Los ECA realizados (con elevados porcentajes de abandonos) sugieren un menor aumento de peso que el observado con olanzapina, pero más efectos extrapiramidales. Presenta efectos adversos propios como hipoestesia oral y reacciones de hipersensibilidad.

- Se administra vía sublingual y su asociación con alimentos, agua u otros medicamentos puede comprometer su eficacia.

RECOMENDACIONES CLAVE:

- Los antipsicóticos de elección para el tratamiento de los episodios de manía aguda debidos al trastorno bipolar son risperidona, olanzapina y aripiprazol.

- Asenapina **no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos; y se debería considerar como un antipsicótico alternativo tras olanzapina o risperidona, fármacos que presentan mejores evidencias de eficacia y seguridad en los episodios de manía aguda.

Esta ficha revisa la evaluación de asenapina en manía asociada a trastorno bipolar. Para más información [ver el informe asociado](#).

¿QUÉ ES ASENAPINA?

Asenapina es un nuevo antipsicótico atípico indicado en el tratamiento de episodios maníacos, de moderados a graves, asociados al trastorno bipolar I en adultos.

Se administra vía sublingual (5-10 mg/12 h), sin masticar ni tragar el comprimido para no reducir su biodisponibilidad y eficacia. Hasta pasados 10 minutos no se deben ingerir alimentos, agua u otros medicamentos. Por ello, asenapina sólo se prescribirá a pacientes capaces de cumplir esta pauta posológica (1).

¿QUÉ ALTERNATIVAS TENEMOS?

El objetivo fundamental del tratamiento de los episodios agudos de manía, hipomanía y mixtos es lograr una rápida reducción de los síntomas. Durante la fase aguda maníaca la actuación depende, entre otros, de la intensidad del cuadro y del tratamiento previo (2).

Para el tratamiento farmacológico de la manía aguda en pacientes que no están en tratamiento con medicación antimaniaca, las opciones terapéuticas incluyen comenzar con antipsicóticos, valproato y/o litio. Para el manejo de los episodios de manía aguda se recomienda la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio. Para el manejo de los episodios mixtos pueden utilizarse olanzapina, ziprasidona y aripiprazol (2).

Para el tratamiento de la manía aguda, en pacientes que ya están recibiendo medicación antimaniaca, se debe revisar la dosis e incrementarla si es necesario;

y, si los síntomas no mejoran o los efectos adversos limitan el incremento de la dosis, asociar otro fármaco antimaniaco diferente (2).

¿QUÉ EVIDENCIAS LO APOYAN?

La eficacia de asenapina en el tratamiento de episodios maníacos se ha evaluado en 3 ECA frente a placebo, con una duración máxima de 12 semanas (3-5); y 2 estudios de extensión, de 52 semanas en total (5,6). La no inferioridad de asenapina frente a olanzapina se ha evaluado en otro estudio de extensión, de 9 semanas (7).

La variable principal de eficacia estudiada ha sido la intensidad de la sintomatología maníaca, mediante la escala *Young Mania Rating Scale* (YMRS), cuya puntuación varía entre 0 y 60 y, según la cual, un valor ≥ 12 es considerado diagnóstico de manía. Como variables secundarias se evaluaron: porcentaje de respuesta (disminución $\geq 50\%$ en YMRS), porcentaje de remisión (YMRS ≤ 12), cambios en la escala *Clinical Global Impressions for use in Bipolar Illness* (CGI - BP) y, cambios en la escala *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).

Todos estos estudios presentan deficiencias metodológicas.

Asenapina no se ha evaluado en depresión bipolar y los datos que la comparan con otros antipsicóticos se limitan a comparaciones indirectas.

¿CUÁL ES SU EFICACIA?

Asenapina ha mostrado una mayor reducción de la puntuación de la escala YMRS que placebo, a las 3 semanas, tanto en los ECA en monoterapia como asociada a estabilizadores del humor (litio o valproico). La relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, sobre todo en ausencia de comparador activo (8). Las diferencias observadas en variables secundarias no siempre fueron estadísticamente significativas (3-5). Asenapina tampoco ha podido demostrar la no inferioridad frente a olanzapina (7), tras el análisis de casos observados y modelo de efectos fijos con medidas repetidas, recomendado por la EMA para casos de potencial riesgo de sesgo debido al elevado número de abandonos; ya que el límite superior del intervalo de confianza al 95%, excedió el margen preespecificado para la no inferioridad. En los ECA de corta duración, donde se utilizó olanzapina para verificar la sensibilidad de los estudios, ésta última obtuvo mejores resultados que asenapina o placebo (3,4).

VARIABLE PRINCIPAL: Cambio total YMRS					
ECA	Duración	PBO	ASE	OLA	p
(3)	3 semanas	-7,8	-11,5	(-14,6)*	<0,007
(4)	3 semanas	-5,5	-10,8	(-12,6)*	<0,0001
(5)	3 semanas	-7,9	-10,3	-----	0,026
	12 semanas	-9,3	-12,7	-----	0,0073
(7)	9 semanas	-----	-27,3	-23,7	<0,0001

ASE: asenapina; OLA: olanzapina; PBO: placebo
(* no se utiliza como comparador activo)

¿Y SU SEGURIDAD?

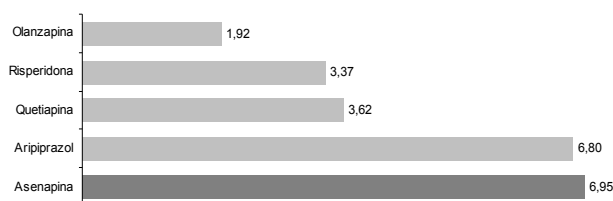
La seguridad de asenapina se ha evaluado a partir de los datos de los ECA así como de las notificaciones postcomercialización. Su perfil de seguridad parece similar a otros antipsicóticos atípicos. Según los ECA publicados, asenapina parece inducir menos aumento de peso que olanzapina (19% vs 31%, respectivamente) pero más efectos extrapiramidales (15% vs. 13%) (3,4,7). Los ECA destinados a evaluar su seguridad a largo plazo no han aportado nuevos datos de seguridad (5,6). En general se ha observado un elevado porcentaje de abandonos (cerca al 30%) y, en su caso los debidos a efectos adversos siempre fueron superiores en los grupos con asenapina que con olanzapina (3-7).

Puede inducir hipoestesia oral (1) y en la fase postcomercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad (9). Debe administrarse con precaución en pacientes tratados con fluvoxamina, antihipertensivos, levodopa y agonistas dopaminérgicos; así como con medicamentos que actúan a nivel del CYP2D6 (paroxetina, imipramina, dextrometorfano). No se recomienda en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, o en aquellos con síndrome neuroléptico maligno o signos de discinesia tardía; ni tampoco en insuficiencia hepática grave. Se aconseja administrar con precaución en pacientes con antecedentes convulsivos, hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT o enfermedad de Parkinson, entre otros (1).

¿CUÁNTO NOS CUESTA?

El coste de asenapina es superior al de otros antipsicóticos utilizados en episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.

Coste tratamiento/día comparativo (€)



Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

¿CUÁL ES SU LUGAR EN TERAPÉUTICA?

Existe poca información que compare asenapina con otros fármacos en la misma indicación y no se ha podido concluir la no inferioridad frente olanzapina. No se conoce bien su eficacia más allá de 12 semanas, mientras que con otros antipsicóticos hay datos de eficacia a 1 año.

Su seguridad a largo plazo (más de 1 año) aún no ha sido establecida, por lo que pueden no haberse identificado los efectos adversos raros. Con respecto a olanzapina, asenapina presenta una mayor incidencia de efectos extrapiramidales, aunque menor incremento de peso; con un mayor porcentaje de abandonos por efectos adversos.

Las GPC actuales incluyen la asenapina como un antipsicótico alternativo, en monoterapia o combinada con litio o valproato (2). Si se requiere un antipsicótico, la olanzapina y risperidona se presentan con mejores evidencias de eficacia y seguridad en manía aguda. El caballo de batalla en el tratamiento del trastorno bipolar no es la fase aguda sino la crónica; es aquí donde asenapina deberá mostrar su eficacia en estudios posteriores con muestras grandes de pacientes, largos períodos de seguimiento y comparadores adecuados (litio, valproato combinados o no con antipsicóticos).

Por todo ello, se concluye que asenapina **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO** en el tratamiento de los episodios maníacos de moderado a graves, asociados al trastorno bipolar tipo I en adultos; y se considera como un antipsicótico alternativo a olanzapina o risperidona, fármacos que presentan mejores evidencias de eficacia y seguridad en los episodios de manía aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Product Information Sycrest –EMA/H/C/001177-II/0011. Ficha técnica o resumen de las características del producto. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency.
- Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Guía de Práctica Clínica sobre Trastorno Bipolar. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Universidad de Alcalá. Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2012. UAH/AEN Núm. 2012/1.
- McIntyre RS et al. 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.
- McIntyre RS et al. 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. Errata en: *Bipolar Disord* 2010; 12(3): 350.
- Szegedi A et al. 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.
- McIntyre RS et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord* 2010; 126(3): 358-65.
- McIntyre RS et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord* 2009; 11(8): 815-26. Errata en: *Bipolar Disord* 2010; 12(1): 112.
- EMA/CHMP/583011/2010. Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report Sycrest. International Nonproprietary Name: asenapine. Procedure No. EMA/H/C/001177. European Medicines Agency [Internet]. London: The Agency.
- Asenapine maleate: serious allergic reactions. *WHO Drug Inf* 2011;25(4):358.

Este documento puede citarse como:

Asenapina. Ficha Eval Medicam. [Internet] 2013 [Consultado fecha]; (3): [2p.] <http://dx.doi.org/10.1119/FEM2013-03> Disponible en: http://www.cadime.es/docs/fnt/CADIME_FEM_2013_03_ASENAPINA.pdf