

02/2013

Asenapina (▲Sycrest®) en episodios de manía

Otro fármaco más, sin ventajas y complicado de administrar



Coste diario del tratamiento (€)



- La asenapina es un antipsicótico para los episodios maníacos de moderado a graves asociados al trastorno bipolar tipo I.
- Se han observado mejoras estadísticamente significativas frente a placebo en la puntuación en la escala YMRS, aunque los beneficios son de escasa magnitud y dudosa significación clínica.
- Su perfil de seguridad parece similar a otros antipsicóticos atípicos. Sus efectos adversos más característicos son las reacciones de hipersensibilidad y la hipotesia oral.
- Se debe administrar vía sublingual ya que resulta ineficaz si se ingiere. Debe tomarse 10 minutos antes de cualquier ingesta de comida o agua y 10 minutos después de cualquier otro medicamento. Su particular forma de administración es un inconveniente importante.

Indicaciones¹

Episodios maníacos de moderados a graves asociados con el trastorno bipolar I en adultos. No tiene la indicación aprobada en esquizofrenia.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

No se conoce completamente el mecanismo de acción. Se considera que la eficacia se debe básicamente a la actividad antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT2A.

Tras la administración sublingual se absorbe rápidamente. La t max es de 0,5-1,5h, la biodisponibilidad es del 35%. No se absorbe por vía oral. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración sublingual. Se elimina tanto por vía hepática como renal y tiene una vida media de 24 horas.

Posología y forma de administración¹

Monoterapia: iniciar con 10 mg/12h. Puede reducirse a 5 mg/12h según valoración clínica. **En combinación:** comenzar con 5 mg/12h. Puede aumentarse a 10 mg/12h.

Forma de administración: sublingual. El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma y siempre con las manos secas. No se debe presionar el comprimido contra el blíster, ni tampoco cortar o romper el blíster. Debe tomarse 10 minutos antes de cualquier ingesta de comida o agua y 10 minutos después de cualquier otro medicamento.

Eficacia clínica

La eficacia en episodios maníacos se ha evaluado en varios ensayos con una duración máxima de 12 semanas. No se ha evaluado en depresión bipolar y los datos

Es preferible usar risperidona u olanzapina



comparativos con otros antipsicóticos son limitados. La variable principal es la puntuación en la escala Young Mania Rating Scale (YMRS), escala de 11 ítems destina-

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

da a la medición de la intensidad de la sintomatología maníaca durante las últimas 48 horas, basada en los datos subjetivos del paciente e información adicional del observador. La puntuación de la escala varía entre 0 y 60, y un valor ≥ 12 es considerado diagnóstico de manía.

En dos ensayos^{3,4} de 3 semanas la asenapina redujo la puntuación en la escala YMRS de forma estadísticamente significativa frente a placebo pero con menor eficacia que la olanzapina. En el primero, la diferencia de puntuación respecto a la situación basal fue $-11,5 \pm 0,8$ con asenapina, $7,8 \pm 1,1$ con placebo ($p=0,007$) y $-14,6 \pm 0,8$ con olanzapina ($p<0,0001$ frente a placebo). En el segundo ensayo, estos mismos resultados fueron: asenapina, $-10,8 \pm 0,8$; placebo, $-5,5 \pm 1,0$ ($p<0,0001$) y olanzapina, $-12,6 \pm 0,8$ ($p<0,0001$ frente a placebo). Ambos estudios presentaron una alta tasa de abandonos (33%).

En el ensayo de extensión de 9 semanas⁵ los cambios medios en YMRS fueron de $-27,3$ a $-23,7$ con asenapina y olanzapina. La asenapina no consiguió demostrar no inferioridad frente a la olanzapina². Entre las limitaciones de este estudio están que no se especifica la relevancia clínica del margen de no inferioridad de 4 puntos, y que no se realiza un adecuado cálculo de la potencia del estudio.

En el ensayo de tratamiento añadido a litio o valproico⁶, el cambio de YMRS a las tres semanas con asenapina fue $-10,3 \pm 0,8$ y $-7,9 \pm 0,8$ con placebo. La relevancia clínica de esta diferencia es cuestionable, sobre todo en ausencia de un comparador activo. La EMA concluye que el análisis global avala el uso de asenapina como tratamiento añadido en combinación con fármacos estabilizadores del humor².

En un metanálisis⁸ su eficacia fue superior a placebo pero inferior a la olanzapina en la puntuación en las escalas de valoración de manía y en los abandonos a las tres semanas. No se mostró más eficaz que placebo en la proporción de pacientes que respondían al tratamiento (variable secundaria). Otro metanálisis⁹ con la misma variable principal concluyó que la mayoría de los fármacos tienen una eficacia escasamente superior a placebo, sin mostrar una clara superioridad de un medicamento sobre otro.

Seguridad

Reacciones adversas¹

Muy frecuentes ($> 10\%$): somnolencia y ansiedad. Frecuentes (1-10%): aumento de peso y apetito, efectos extrapiramidales (distonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo), sedación, mareo, disgeusia, hipoestesia oral, elevación de alanino transferasa, rigidez muscular y fatiga. Frecuencia $< 1\%$:

hiperglucemia, síncope, disfunción sexual, trastornos cardíacos, hipersensibilidad con angioedema, hipotensión, edema, síndrome de abstinencia neonatal¹⁰.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones de uso¹

Se debe advertir al paciente de que puede experimentar sensación de hormigueo o entumecimiento en la lengua y boca que puede durar en torno a una hora.

No utilizar en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, insuficiencia hepática grave, síndrome neuroléptico maligno o con discinesia tardía. Se puede usar con precaución en individuos que tengan antecedentes de trastornos convulsivos o enfermedades asociadas a convulsiones. Puede inducir hipotensión ortostática, disfagia e hiperprolactinemia. También puede provocar el síndrome neuroléptico maligno en pacientes con Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy. Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT. Ante la posible inducción de hiperglucemia, se debe monitorizar a los pacientes diabéticos o con factores de riesgo.

Interacciones¹

Se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel del SNC. Evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con asenapina.

La fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de asenapina. El uso de asenapina puede aumentar los efectos de ciertos antihipertensivos a causa de su antagonismo alfa 1, con posibilidad de inducir hipotensión ortostática. También puede antagonizar el efecto de la levodopa y agonistas dopaminérgicos. Si esta combinación es necesaria, debe prescribirse la menor dosis eficaz de cada tratamiento.

La asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6, por lo que debe administrarse con precaución con medicamentos que sean sustratos e inhibidores del CYP2D6: paroxetina, imipramina, dextrometorfano.

Utilización en grupos especiales¹

Niños y adolescentes: no usar por falta de datos. **Ancianos:** precaución. **Insuficiencia renal:** no se requiere ajuste de dosis. No hay

experiencia en insuficiencia renal grave (Cr Cl < 15 ml/min). Insuficiencia hepática leve, no se requiere ajuste de dosis; moderada (clasificación B de Child-Pugh), precaución; grave, (clasificación C de Child-Pugh), no se recomienda su uso. **Embarazo:** usar sólo si el beneficio potencial supera el riesgo. **Lactancia:** no se recomienda.

Lugar en terapéutica

El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones en el estado de ánimo con fases de manía, hipomanía o mixtas (exaltación, euforia y grandiosidad), que generalmente se alternan con episodios depresivos (tristeza, inhibición e ideas de muerte). El trastorno bipolar I incluye la aparición de manía o un episodio mixto y cuadros depresivos. En el trastorno bipolar II el paciente experimenta síntomas maníacos menos graves, denominadas fases hipomaniacas, y episodios depresivos¹².

Su tratamiento se apoya en las intervenciones psicosociales y en el tratamiento psicofarmacológico de las fases agudas –maníacas y depresivas– y la profilaxis con estabilizadores del ánimo. Los medicamentos empleados incluyen: estabilizadores anímicos (litio y anticonvulsivantes), antipsicóticos (de primera o segunda generación) y antidepresivos, los cuales se emplearán como monoterapia (casos leves a moderados) o asociados (casos moderados a graves)¹².

En casos de manía aguda se recomienda¹² la utilización de risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y litio, dejando como fármacos alternativos el haloperidol, ziprasidona y asenapina. Para los episodios mixtos pueden utilizarse olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y asenapina. En un reciente metanálisis⁸ los antipsicóticos se han mostrado más eficaces que los estabilizadores del humor (litio, anticonvulsivantes) y placebo en episodios maníacos. El haloperidol resultó ser el antipsicótico más eficaz, mientras que olanzapina y risperidona mostraron la mejor relación eficacia/tolerabilidad⁸. La eficacia de asenapina no se ha evaluado adecuadamente más allá de las 12 semanas para el tratamiento de la manía aguda y los episodios mixtos o trastorno bipolar I. Otros antipsicóticos como la olanzapina, quetiapina o risperidona depot han mostrado eficacia en las recaídas de manía o depresión durante un año¹¹.

Presentaciones

Sycrest® (Lundbeck), 5 y 10 mg 60 comp (156,32 €)

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo disponible en <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, M^a Concepción Celaya, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal