

ASENAPINA

Ruiz Martín de la Torre R¹, Blasco Guerrero M², Fraga Fuentes MD¹, Martín Alcalde E².

¹Servicio Farmacia Hospital General "La Mancha Centro". Alcázar de San Juan.

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Guadalajara.

Asenapina es un nuevo antipsicótico atípico de administración sublingual y elevado coste indicado en el tratamiento de episodios maníacos asociados con el trastorno bipolar I en adultos. Sólo ha demostrado ser no inferior a olanzapina y aunque produce un menor incremento en el peso, presenta mayor porcentaje de efectos extrapiramidales. Podría valorarse su utilidad en pacientes que presenten efectos adversos metabólicos limitantes con otros antipsicóticos.

INDICACIONES

Asenapina (ASN) está indicada para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos¹.

POSOLÓGÍA

La dosis de inicio recomendada en monoterapia es de 10 mg dos veces al día, por la mañana y por la noche. La dosis puede reducirse a 5 mg dos veces al día según valoración clínica.

En terapia de combinación, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad, la dosis puede aumentarse a 10 mg dos veces al día. No requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. No hay experiencia de uso en pacientes con ClCr < 15 ml/min.

ASN presenta una baja biodisponibilidad oral (<2%). Para asegurar una óptima absorción, los comprimidos sublinguales no deben masticarse ni tragarse. Se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración. Cuando se administre en combinación con otros medicamentos, ASN debe tomarse el último¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

ASN presenta alta afinidad por receptores de serotonina, dopamina, α_1 y α_2 adrenérgicos y de histamina H₁ y afinidad moderada por los de histamina H₂, actuando como antagonista. A diferencia de otros antipsicóticos, no posee afinidad por receptores muscarínicos.

Tras la administración sublingual alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 1,5 horas. La vida media es de 24 horas y la concentración en estado estacionario se alcanza a los 3 días con régimen de dosis múltiple. Presenta una biodisponibilidad aproximada del 35% si se administra correctamente².

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de ASN en el tratamiento de episodios maníacos ha sido evaluada en 4 estudios fase III.

- Eficacia en monoterapia:

Se dispone de dos ensayos clínicos pivotaes de corta duración, 3 semanas, (ARES 7501004³ y ARES 7501005⁴) con un idéntico diseño: asignación aleatoria, doble ciego, con dos grupos control, placebo y olanzapina (OLZ). OLZ se incluyó como control sólo para evaluar la sensibilidad del ensayo, ya que estos estudios no tuvieron potencia para comparar los fármacos activos. Un tercer ensayo, ARES 7501006⁵, extensión de los anteriores, de 9 semanas, evaluó la no inferioridad de ASN frente a OLZ a las 12 semanas. Los pacientes fueron asignados a recibir ASN (10 mg dos veces al día, el día 1 y dosis flexibles 5 mg ó 10 mg dos veces al día, posteriormente), placebo u OLZ (15 mg día 1, y luego de 5 a 20 mg, una vez al día, posteriormente).

La variable principal de eficacia en todos ellos fue el cambio en la puntuación total de la escala de Young para valoración de la manía (YMRS), que mide la intensidad de la sintomatología maníaca en una escala de 0 a 60, de menor a mayor gravedad, los pacientes incluidos debían tener una puntuación total ≥ 20 . Como variables secundarias: porcentaje de respondedores (50% de disminución respecto al valor basal) y de remisión (puntuación total de 12 o menor). En los dos primeros estudios se observó una mejora, estadísticamente significativa, de la puntuación total de la escala YMRS desde el inicio del estudio hasta

el día 21, tanto para ASN, como para OLZ en comparación con placebo^{3,4}. En cuanto a las variables secundarias, la diferencia en las tasas de respondedores y de remitentes en el estudio ARES 7501004 entre ASN y placebo no alcanzaron significación estadística, pero sí se obtuvo para OLZ y placebo. En el ARES 7501005 los resultados fueron similares.

En el estudio de no inferioridad se observó que ASN fue no inferior a OLZ⁵. Ver resultados en la Tabla 1.

- Eficacia en terapia combinada:

Un cuarto estudio (A7501008: APOLLO 12⁶) aleatorizado, doble ciego evaluó la eficacia de ASN en terapia combinada con litio o valproato frente a placebo más litio o valproato utilizando la variación en la puntuación de la escala YMRS durante 3 semanas (Tabla 1). Los pacientes fueron asignados a recibir ASN (5 mg dos veces al día el día 1 y dosis flexibles 5 mg ó 10 mg dos veces al día, posteriormente). Los pacientes continuaron con su tratamiento de litio o valproato. Los resultados demuestran una reducción estadísticamente significativa en la escala YMRS. Ver resultados en la Tabla 1.

SEGURIDAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos fueron somnolencia y ansiedad. Frecuentes: aumento de peso y apetito, distonía, acatisia, discinesia, parkinsonismo, sedación, mareos, disgeusia, hipoestesia oral, aumento de alanina aminotransferasa, rigidez muscular y fatiga. De manera esporádica, síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, hipotensión ortostática, síncope e hiperglucemia¹. El porcentaje de pacientes que se retiraron por efectos adversos, incluidos los graves fue superior para ASN⁷ (Tabla 1).

En el ensayo ARES 7501007⁸ (extensión de 40 semanas del ARES 7501006), diseñado principalmente para evaluar la seguridad y tolerabilidad de ASN, la incidencia de efectos adversos emergentes del tratamiento fue del 71,9%, 86,1% y 79,4% con placebo/ASN, ASN y OLZ. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y somnolencia para el grupo placebo/ASN; insomnio, sedación y depresión con ASN y aumento de peso y síndrome metabólico con OLZ. Aunque la elevación de la prolactina, el aumento de peso y el síndrome metabólico fueron frecuentes con OLZ, los síntomas extrapiramidales ocurrieron más frecuentemente con ASN. El incremento del peso (kg) respecto al basal fue de 1,7 \pm 6,0, 3,5 \pm 6,7 y 6,0 \pm 6,6 para placebo/ASN, ASN y OLZ, respectivamente.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

ASN posee una eficacia superior a placebo con un mantenimiento de la eficacia durante 12 semanas. El tratamiento combinado con litio o valproato es superior a éstos en monoterapia. El perfil de seguridad es similar a OLZ a corto plazo aunque serían necesarios estudios comparativos a largo plazo que apoyen esta afirmación.

Como principal diferencia parece que el tratamiento con ASN produce una menor ganancia de peso frente a OLZ, pero más efectos extrapiramidales. En determinados grupos de pacientes en los que la ganancia de peso o las alteraciones metabólicas pudieran ser un problema clínico, el tratamiento con ASN podría ser una opción.

En evaluaciones realizadas por organismos independientes se concluye que no hay evidencia suficiente que demuestre que ASN presente ventajas destacables con respecto al resto de alternativas existentes^{9,10,11}. La agencia de evaluación escocesa no recomendó su uso en el sistema nacional de salud escocés¹¹. Por otro lado, en el informe EPAR se cuestionó la elección del margen de no inferioridad, por lo que los resultados no son concluyentes en relación con la no inferioridad⁷.

CONCLUSIONES

- Los resultados de los estudios con ASN demuestran una eficacia superior a placebo, en relación con la variable principal, a corto plazo. Sin embargo, OLZ obtuvo mejores resultados frente a placebo. Frente a OLZ se ha comparado en un estudio de no inferioridad que ha sido cuestionado por la EMA.
- Un inconveniente del tratamiento sería la necesidad de cumplir estrictamente las recomendaciones de administración para lograr una buena absorción. Además requiere dos tomas al día en lugar de una como OLZ.

- En cuanto al perfil de seguridad, ASN ocasiona menores efectos muscarínicos, hiperprolactinemia y menor ganancia de peso que el resto de antipsicóticos atípicos. Sin embargo produce mayor sedación y efectos extrapiramidales. Son necesarios estudios a largo plazo y con mayor muestra de pacientes para confirmar estos datos.
- Aunque el perfil de seguridad es similar a OLZ, el porcentaje de abandonos y la aparición de efectos adversos fue superior con ASN.
- El coste del tratamiento es superior a otras alternativas terapéuticas.

Presentaciones: Sycrest® 10 mg 60 comprimidos sublinguales (156,32 €), Sycrest® 5 mg comprimidos sublinguales (156,32 €).
Grupo terapéutico: N05AH. Antipsicóticos: Diazepinas, oxacepinas, tiazepinas y oxepinas.
Condiciones de dispensación: Receta médica. Visado mayores de 75 años. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Asenapina 5 mg/12 horas	5,21 €
Aripiprazol 15 mg/24 horas	5,03 €
Quetiapina prolong 300 mg/24 horas	3,26 €
Olanzapina 10 mg/24 horas	1,89 €
Quetiapina 150 mg/12 horas	1,63 €
Risperidona 3 mg/24 horas	0,42 €
Valproato 1.000 mg/24 horas	0,30 €
Haloperidol 6 mg/24 horas	0,26 €
Litio 1.200 mg/24 horas	0,16 €

Fuente: Nomenclador de Facturación diciembre de 2012.

Tabla 1. Resultados ensayos pivotaes

Ares 7501004 (3 semanas)						
	Asenapina N=183	Placebo N=94	P	Olanzapina N=203	P	NNT IC 95%
Cambio puntuación YMRS (DE)	-11,5 ± 0,8	-7,8 ± 1,1	0,0065	-14,6 ± 0,8	<0,0001	NA
% respondedores	42,6	34	ns	54,7	0,0011	OLZ vs PL: 5 [4-11]
% remisión	35,5	30,9	ns	46,3	0,0159	---
Retirada por efectos adversos (%)	9,2	4,1	---	3,4	---	---
Ares 7501005 (3 semanas)						
	Asenapina N=189	Placebo N=103	P	Olanzapina N=188	P	NNT IC 95%
Cambio puntuación YMRS (DE)	-10,8 ± 0,8	-5,5 ± 1,1	<0,0001	-12,6 ± 0,8	<0,0001	NA
% respondedores	42,3	25,2	<0,01	50	<0,0001	ASN vs PL: 6 [4-16] OLZ vs PL: 4 [3-7]
% remisión	40,2	22,3	<0,01	39,4	0,0041	ASN vs PL: 6 [4-14] OLZ vs PL: 6 [4-16]
Retirada por efectos adversos (%)	10,3	4,2	---	6,7	---	---
Ares 7501006 Estudio de no inferioridad. Datos análisis PP. (Extensión de 9 semanas, valores día 84)			Ares 7501008 (Apollo 12)			
	Asenapina N=175 (86)	Olanzapina N=222 (128)		Asenapina** N=153	Placebo** N=163	P
Cambio medio de mínimos cuadrados en la puntuación YMRS*	-27,3 ± 0,64	-23,7 ± 0,55		-10,3	-7,9 ± 0,8	0,0267
% respondedores	90	92				
% remisión	88	91				
Retirada por falta de eficacia (%)	7,6	6,3		-12,7 ± 0,9	-9,3 ± 0,9	0,0073

DE: Desviación estándar. ASN: Asenapina; OLZ: Olanzapina; PL: Placebo; ns: no significativo * Datos ajustados para el margen de no inferioridad de -4. PP/Per protocol. ** Combinados con litio o valproato. NA: No aplicable.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de Sycrest®. Laboratorio Lundbeck España Septiembre, 2010. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/> [Visitada: 20/09/12].
- Gonzalez JM, et al. Review of the safety, efficacy, and side effect profile of asenapine in the treatment of bipolar 1 disorder. Patient Prefer Adherence. 2011; 5: 333-41.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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 Apr; 122(1-2): 27-38.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas 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 Nov; 11(7): 673-86. Erratum in: Bipolar Disord. 2010 May; 12(3): 350.
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. Bipolar Disord. 2009 Dec; 11(8): 815-26. Epub 2009 Oct 14. Erratum in: Bipolar Disord. 2010 Feb; 12(1): 112.
- Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, Mackle M, Zhao J, Panagides J; 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 Feb; 32(1): 46-55.
- Assessment report. Sycrest International Nonproprietary Name: asenapine Procedure No. EMEA/H/C/001177. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> [Visitada: 20/09/12].
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. J Affect Disord. 2010 Nov; 126(3): 358-65.
- Therapeutic Class Review Mental Health-Atypical Antipsychotics in Schizophrenia Updated for: asenapine (Saphris® iloperidone (Fanapt) February 2010. © RegenceRx. Page 1 of 4.
- Asenapina. Informe de evaluación para la Comisión de Farmacia y terapéutica del Hospital San Pedro. 1-03-2012. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/> [Visitada: 20/09/12].
- NHS Scotland. Asenapine 5 mg, 10 mg sublingual tablet (Sycrest®). SMS No. (762/12). Disponible en: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [Acceso: 09/09/12].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: TO-603-2012