1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sycrest 5 mg comprimidos sublinguales

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido sublingual contiene 5 mg de asenapina (como maleato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido sublingual
Comprimidos sublinguales redondos, de blanco a blanquecino, con "5" grabado en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Sycrest está indicado para el tratamiento de los episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis de inicio recomendada de Sycrest en monoterapia es de 5 mg dos veces al día. Se debe tomar una dosis por la mañana y otra dosis por la noche. La dosis puede aumentarse a 10 mg dos veces al día según la respuesta clínica y la tolerabilidad individual. Ver sección 5.1. Para terapia de combinación, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad de cada paciente individual, la dosis puede aumentarse a 10 mg dos veces al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Sycrest debe ser usado con cuidado en pacientes de edad avanzada. Se dispone de datos limitados de eficacia en pacientes mayores de 65 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en la sección 5.2.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia con asenapina en pacientes con insuficiencia renal grave que tienen un aclaramiento de creatinina menor a 15 ml/min.

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve. No puede excluirse la posibilidad de un aumento de los niveles de asenapina en plasma en algunos pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clasificación B de Child-Pugh) y se aconseja precaución. En sujetos con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh), la exposición a asenapina aumentó 7 veces. Por lo tanto, Sycrest no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica
Se realizó un estudio de farmacocinética y otro estudio a corto plazo de la eficacia y seguridad en una población pediátrica (edades comprendidas entre 10 y 17 años) con episodios maníacos o mixtos

asociados a trastorno bipolar tipo I. La seguridad a largo plazo en esta población se analizó en un estudio de ampliación, no controlado, abierto, de 50 semanas. Los datos disponibles actualmente están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

El comprimido no debe extraerse del blíster hasta el momento de la toma. Siempre manipular el comprimido con las manos secas. No se debe presionar el comprimido contra el blíster, ni tampoco cortar o romper el blíster. Despegar la lengüeta coloreada y extraer el comprimido con cuidado. El comprimido no debe aplastarse.

Para asegurar una óptima absorción, el comprimido sublingual de Sycrest debe situarse bajo la lengua y dejar que se disuelva completamente. El comprimido se disolverá en la saliva en unos segundos. Los comprimidos sublinguales de Sycrest 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, Sycrest debe tomarse el último.

No se aconseja el tratamiento con Sycrest en pacientes incapaces de cumplir con esta forma de administración, por la baja biodisponibilidad de asenapina ingerida (< 2 % con una formulación oral en comprimidos).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia
Los pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a demencia, tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte.

Sycrest no está aprobado para el tratamiento de pacientes con psicosis asociada a demencia y no se recomienda su uso en este particular grupo de pacientes.

Síndrome neuroléptico maligno
Con el uso de antipsicóticos, incluyendo asenapina, se ha notificado síndrome neuroléptico maligno (SNM), caracterizado por hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad del sistema nervioso autónomo, conciencia alterada y elevados niveles de creatina fosfoquinasa en suero. Otros signos pueden ser mioglobinuria (rabdomiolisis) y fallo renal agudo.

Si un paciente desarrolla signos y síntomas indicativos de SNM se debe suspender el tratamiento con Sycrest.

Convulsiones
En ensayos clínicos, se notificaron esporádicamente casos de convulsiones durante el tratamiento con asenapina. Por lo tanto, Sycrest debe ser utilizado con precaución en pacientes que tengan antecedentes de trastornos convulsivos o que tengan enfermedades asociadas a convulsiones.

Suicidio
La posibilidad de intento de suicidio es inherente a las enfermedades psicóticas y al trastorno bipolar, por lo que el tratamiento de los pacientes de alto riesgo debe acompañarse de una estrecha supervisión.

Hipotensión ortostática
Asenapina puede inducir hipotensión ortostática y síncope, especialmente al inicio del tratamiento, que refleja probablemente sus propiedades antagonistas α1-adrenérgicas. Los pacientes de edad avanzada tienen especialmente un riesgo de sufrir hipotensión ortostática (ver sección 4.8). En ensayos clínicos,

durante el tratamiento con Sycrest fueron notificados esporádicamente casos de síncope. Sycrest debe ser utilizado con precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (por ej., fallo cardíaco, infarto de miocardio o isquemia, defectos en la conducción), enfermedad cerebrovascular o enfermedades que predispongan al paciente a la hipotensión (por ej., deshidratación e hipovolemia).

Discinesia tardía
La inducción a discinesia tardía se ha asociado con medicamentos con propiedades antagonistas de los receptores de dopamina. La discinesia tardía se caracteriza por movimientos rítmicos involuntarios, predominantemente de la lengua y/o la cara. En ensayos clínicos, se notificaron esporádicamente casos de discinesia tardía durante el tratamiento con asenapina. La aparición de síntomas extrapiramidales es un factor de riesgo para la discinesia tardía. Si aparecen los signos y síntomas de la discinesia tardía en un paciente en tratamiento con Sycrest, debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Hiperprolactinemia
Se observaron aumentos de los niveles de prolactina en algunos pacientes tratados con Sycrest. En ensayos clínicos, fueron notificadas pocas reacciones adversas relacionadas con niveles anormales de prolactina.

Intervalo QT
La prolongación clínicamente relevante del intervalo QT no parece estar asociada con asenapina. Se debe actuar con precaución cuando Sycrest se prescribe a pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o historia familiar de prolongación del intervalo QT, y en uso concomitante con otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

Hiperglucemia y diabetes mellitus
Se ha notificado ocasionalmente hiperglucemia o exacerbación de una diabetes preexistente durante el tratamiento con asenapina. La valoración de la relación entre el uso de antipsicóticos atípicos y niveles anormales de glucosa se complica por la posibilidad de un incremento de base del riesgo de diabetes mellitus en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar y un aumento de la incidencia de diabetes mellitus en la población general. Se aconseja el seguimiento clínico apropiado en pacientes diabéticos y en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus.

Disfagia
Se han asociado dismotilidad esofágica y aspiración con el tratamiento antipsicótico. Se notificaron esporádicamente casos de disfagia en pacientes tratados con Sycrest.

Regulación de la temperatura corporal
Se ha atribuido a los medicamentos antipsicóticos un trastorno de la capacidad del cuerpo para reducir la temperatura corporal. A partir de los ensayos clínicos, se concluye que asenapina no parece asociarse a una alteración clínicamente relevante de la regulación de la temperatura corporal. Cuando se prescriba Sycrest, se aconseja la asistencia adecuada en aquellos pacientes que se encuentren en situaciones que pueden contribuir a un aumento de la temperatura corporal, es decir, hacer ejercicio enérgicamente, exposición a calor extremo, que reciban a la vez medicamentos con actividad anticolinérgica o que sean susceptibles de sufrir deshidratación.

Pacientes con insuficiencia hepática grave
La exposición a asenapina aumenta 7 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clasificación C de Child-Pugh). Por lo tanto, Sycrest no está recomendado en tales pacientes.

Enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy
Los psiquiatras deben valorar los riesgos frente a los beneficios cuando prescriben Sycrest a pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia con cuerpos de Lewy (DCL), ya que en ambos grupos se puede incrementar el riesgo de síndrome neuroléptico maligno, así como presentar una mayor sensibilidad a los antipsicóticos. Este aumento de sensibilidad puede manifestarse como confusión, embotamiento, inestabilidad postural con caídas frecuentes, además de síntomas extrapiramidales.

Caídas
Asenapina puede causar reacciones adversas como somnolencia, hipotensión ortostática, mareo y síntomas extrapiramidales, que pueden conllevar a caídas y, por consiguiente, fracturas u otras lesiones traumáticas. Se debe evaluar a los pacientes con riesgo de caída antes de prescribir asenapina.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dados los efectos principales de asenapina en el sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.8), se debe utilizar con precaución cuando se toma en combinación con otros medicamentos que actúan a nivel central. Se debe avisar a los pacientes que eviten el alcohol mientras estén tomando Sycrest.

Potencial de que otros medicamentos afecten a Sycrest
Asenapina se elimina fundamentalmente mediante glucuronidación directa por UGT1A4 y metabolismo oxidativo a través las isoenzimas del citocromo P450 (predominantemente CYP1A2). Se estudiaron los efectos potenciales de los inhibidores y un inductor de varias de estas rutas enzimáticas sobre la farmacocinética de asenapina, concretamente fluvoxamina (inhibidor del CYP1A2), paroxetina (inhibidor del CYP2D6), imipramina (inhibidor del CYP1A2/2C19/3A4), cimetidina (inhibidor del CYP3A4/2D6/1A2), carbamacepina (inductor del CYP3A4/1A2) y valproato (inhibidor de las UGT). Excepto para fluvoxamina, ninguno de los medicamentos que interaccionan causó alteraciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de asenapina.

Durante la administración combinada con una dosis única de asenapina 5 mg y fluvoxamina 25 mg dos veces al día se produjo un aumento del 29 % en el área bajo la curva de asenapina. Es de esperar que la dosis terapéutica completa de fluvoxamina produzca un aumento mayor en las concentraciones de asenapina en plasma. Por lo tanto, la administración concomitante de asenapina y fluvoxamina debe abordarse con precaución.

Potencial de que Sycrest afecte a otros medicamentos
Sycrest puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos a causa de su antagonismo α1-adrenérgico, con posibilidad de inducir hipotensión ortostática (ver sección 4.4).

Asenapina puede antagonizar el efecto de levodopa y de agonistas dopaminérgicos. Si esta combinación se considera necesaria, debe prescribirse la menor dosis eficaz de cada tratamiento.

Estudios *in vitro* indican que asenapina inhibe débilmente el CYP2D6. Se obtuvieron los siguientes resultados de estudios clínicos de interacciones de medicamentos, que investigaron los efectos de la inhibición del CYP2D6 por asenapina:

- Tras la administración concomitante de dextrometorfano y asenapina en individuos sanos, se midió la proporción de dextrorfano/dextrometorfano (DX/DM) como indicador la actividad del CYP2D6. El tratamiento con asenapina 5 mg dos veces al día resultó en una disminución mínima de la proporción DX/DM a 0,43, lo que es indicativo de la inhibición del CYP2D6. En el mismo estudio, el tratamiento con paroxetina 20 mg al día disminuyó la proporción DX/DM a 0,032.

- En otro estudio, la administración conjunta de una dosis única de 75 mg de imipramina con una dosis única de 5 mg de asenapina no afectó las concentraciones plasmáticas del metabolito desipramina (un sustrato del CYP2D6).

- La administración conjunta de una dosis única de 20 mg de paroxetina (sustrato e inhibidor del CYP2D6) durante el tratamiento con 5 mg de asenapina dos veces al día en 15 individuos varones sanos causó un aumento en la exposición a paroxetina de casi 2 veces.

In vivo, asenapina parece ser como máximo un inhibidor débil del CYP2D6. Sin embargo, la asenapina puede aumentar los efectos inhibitorios de la paroxetina sobre su propio metabolismo.

Por lo tanto, Sycrest en asociación debe administrarse con precaución con medicamentos que sean sustratos e inhibidores del CYP2D6.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay suficientes datos sobre el uso de Sycrest en mujeres embarazadas. Asenapina no fue teratogénico en estudios en animales. Se encontraron efectos tóxicos embrionarios y maternales en estudios con animales (ver sección 5.3).

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos (como Sycrest) durante el tercer trimestre de embarazo están en peligro de sufrir reacciones adversas como síntomas extrapiramidales y/o síndromes de abstinencia que pueden variar en gravedad y duración tras la exposición. Se han notificado casos de síntomas de agitación, hipertonía, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o alteraciones alimenticias en recién nacidos. Por consiguiente, se debe vigilar estrechamente a los recién nacidos.

Sycrest no debe usarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con asenapina y solo si el beneficio potencial es mayor que el posible riesgo para el feto.

Lactancia
Asenapina se excretó en la leche de las ratas durante la lactancia. Se desconoce si asenapina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La lactancia debe ser interrumpida durante el tratamiento con Sycrest.

Fertilidad
No se han observado alteraciones de la fertilidad en ensayos preclínicos (ver sección 5.3)

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Asenapina puede causar somnolencia y sedación. Por la tanto, los pacientes deben ser prevenidos sobre la conducción y el uso de máquinas hasta que estén razonablemente seguros de que Sycrest no les afecta de forma negativa.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) asociadas al uso de asenapina notificadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos fueron somnolencia y ansiedad. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves. Otras RAMs graves se explican con más detalle en la sección 4.4.

Lista tabulada de reacciones adversas
Las incidencias de RAMs asociadas al tratamiento con asenapina se tabulan a continuación. La tabla se basa en reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y/o uso poscomercialización.

Todas las RAMs se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia; muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las RAMs se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Neutropenia	

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones alérgicas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Peso aumentado Apetito aumentado	Hiperglucemia		
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad				
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Distonía Acatisia Discinesia Parkinsonismo Sedación Mareo Disgeusia	Síncope Crisis Trastorno extrapiramidal Disartria Síndrome de la pierna inquieta	Síndrome neuroléptico maligno	
Trastornos oculares				Trastorno de la acomodación	
Trastornos cardíacos			Bradicardia sinusal Bloqueo de rama Intervalo QT del electrocardio-grama prolongado Taquicardia sinusal		
Trastornos vasculares			Hipotensión ortostática Hipotensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales		Hipoestesia oral Náuseas Hipersecreción salival	Lengua hinchada Disfagia Glosodinia Parestesia oral Lesiones de la mucosa oral (ulceraciones, vesiculación e inflamación)		
Trastornos hepatobiliares		Alanina aminotransferasa elevada			

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					Caídas*
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo		Rigidez muscular		Rabdomiolisis	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales					Síndrome de abstinencia neonatal (ver 4.6)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Disfunción sexual Amenorrea	Ginecomastia Galactorrea	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga			

*Ver a continuación la subsección "*Caídas*"

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síntomas extrapiramidales (SEP)
En ensayos clínicos, la incidencia de síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con asenapina fue mayor que con placebo (15,4 % frente a 11,0 %).

A partir de los ensayos de esquizofrenia a corto plazo (6 semanas) parece haber una relación dosis-respuesta para la acatisia en pacientes tratados con asenapina, y para el parkinsonismo hubo una tendencia al aumento con dosis altas.

Según un estudio farmacocinético reducido, los pacientes pediátricos parecían ser más sensibles a la distonía con la administración inicial de asenapina cuando no se siguió una pauta de aumento gradual de la dosis (ver sección 5.2). La incidencia de distonía en ensayos clínicos pediátricos, utilizando un aumento gradual de la dosis, fue similar a la observada en ensayos con adultos.

Aumento de peso
En los ensayos combinados a corto y largo plazo de esquizofrenia y trastorno bipolar en adultos, el cambio promedio en el peso corporal fue de 0,8 kg. En los ensayos a corto plazo de esquizofrenia, la proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo fue del 5,3 % para asenapina comparado con el 2,3 % para placebo (aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio al final del estudio). En los ensayos a corto plazo, a dosis flexibles de manía bipolar, la proporción de sujetos con aumento de peso clínicamente significativo fue del 6,5 % para asenapina comparado con el 0,6 % para placebo (aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio al final del estudio).

En un ensayo de seguridad y eficacia de 3 semanas, a dosis fijas, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes pediátricos de 10 a 17 años con trastorno bipolar I, el cambio promedio en el peso desde el inicio al final del estudio para placebo y asenapina 2,5 mg, 5 mg, y 10 mg, dos veces al día, fue de 0,48, 1,72, 1,62, y 1,44 kg, respectivamente. La proporción de sujetos con un aumento de peso clínicamente significativo (aumento de peso ≥ 7 % desde el inicio al día 21) fue del 14,1 % para

asenapina 2,5 mg dos veces al día, del 8,9 % para asenapina 5 mg dos veces al día, y del 9,2 % para asenapina 10 mg dos veces al día, en comparación al 1,1 % para el placebo. En el ensayo de ampliación a largo plazo (50 semanas), un total del 34,8 % de los sujetos experimentó aumento de peso clínicamente significativo (es decir, aumento en el peso corporal ≥ 7 % al final del estudio). La media global (SD) de aumento de peso al final del estudio fue de 3,5 (5,76) kg.

Hipotensión ortostática
La incidencia de hipotensión ortostática en pacientes de edad avanzada fue del 4,1 % comparado con un 0,3 % en la población combinada de los ensayos fase 2-3.

Caídas
Las caídas se pueden producir como resultado de una o más reacciones adversas, como las siguientes: somnolencia, hipotensión ortostática, mareo y síntomas extrapiramidales.

Encimas hepáticas
Se han visto frecuentemente aumentos transitorios y asintomáticos de transaminasas hepáticas, alanino transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST), especialmente al comienzo del tratamiento.

Otros efectos
Se han notificado eventos cerebrovasculares en pacientes tratados con asenapina, pero no hay evidencia de incidencia por encima de lo esperado en adultos entre 18 y 65 años.

Asenapina tiene propiedades anestésicas. Tras la administración pueden producirse hipoestesia oral y parestesia oral, y normalmente se resuelven en 1 hora.

Tras la comercialización se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad en pacientes tratados con asenapina, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, lengua hinchada e hinchazón de garganta (edema faríngeo).

Población pediátrica
La asenapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

Las experiencias adversas clínicamente relevantes identificadas en los ensayos de esquizofrenia y bipolares en pacientes pediátricos fueron similares a las observadas en los ensayos de esquizofrenia y bipolares en adultos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % y al menos el doble de la tasa con placebo) notificadas en pacientes pediátricos con trastorno bipolar I fueron somnolencia, sedación, mareo, disgeusia, hipoestesia oral, parestesia oral, náuseas, aumento del apetito, fatiga y aumento de peso (ver más arriba *Aumento de peso*).

Las reacciones adversas más frecuentes (una proporción de pacientes ≥ 5 % y al menos el doble que con el placebo) notificadas en pacientes pediátricos con esquizofrenia fueron somnolencia, sedación, acatisia, mareo e hipoestesia oral. Hubo una mayor incidencia estadísticamente significativa de pacientes con aumento de peso ≥ 7 % (desde el inicio hasta el final del estudio) en comparación con placebo (3,1 %) en el caso de Sycrest 2,5 mg dos veces al día (9,5 %) y Sycrest 5 mg dos veces al día (13,1 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

En el programa de asenapina fueron notificados pocos casos de sobredosis. Las dosis estimadas notificadas fueron entre 15 y 400 mg. En la mayoría de los casos no se aclaró si asenapina se tomó sublingual. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fueron agitación y confusión, acatisia, distonía orofacial, sedación y datos asintomáticos de ECG (bradicardia, complejos supraventriculares, retraso de la conducción intraventricular).

No hay información específica disponible acerca del tratamiento de la sobredosis con Sycrest, ni un antídoto específico. Debe considerarse la posibilidad de implicación de múltiples medicamentos. Es necesaria la monitorización cardiovascular para detectar posibles arritmias, y el control de la sobredosis debe concentrarse en el tratamiento de apoyo que mantiene una adecuada oxigenación y ventilación así como el control de los síntomas. La hipotensión y el colapso circulatorio deben tratarse con las medidas apropiadas, como fluidos intravenosos y/o agentes simpaticomiméticos (no deben utilizarse epinefrina y dopamina, ya que una estimulación beta puede empeorar la hipotensión en el contexto del bloqueo alfa inducido por Sycrest). En caso de síntomas extrapiramidales graves, se deben administrar medicamentos anticolinérgicos, y continuar con una estrecha supervisión y seguimiento hasta que el paciente se recupere.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: psicolépticos, antipsicóticos, código ATC: N05AH05

Mecanismo de acción
El mecanismo de acción de asenapina no se conoce completamente. Sin embargo, basándose en su farmacología de receptores se considera que la eficacia de asenapina está mediada por la combinación de la actividad antagonista sobre los receptores D2 y 5-HT2A. Las acciones a nivel de otros receptores como el 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2C, 5-HT6, 5-HT7, D3 y receptores α2-adrenérgicos, también pueden contribuir a los efectos clínicos de asenapina.

Efectos farmacodinámicos
La asenapina tiene alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7, por los receptores de dopamina D2, D3, D4 y D1, por los receptores α1 y α2-adrenérgicos, y por los receptores de histamina H1, y afinidad moderada por los receptores H2. En ensayos *in vitro*, la asenapina actúa como un antagonista de estos receptores. La asenapina no tiene afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos.

Eficacia clínica

Eficacia clínica en el trastorno bipolar tipo I
La eficacia de asenapina en el tratamiento de episodios maníacos o mixtos, con o sin características psicóticas, del trastorno bipolar tipo I del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV), se evaluó en dos ensayos de 3 semanas diseñados de forma similar, aleatorizados, doble ciego, a dosis flexibles, controlados con placebo y fármaco activo en monoterapia (olanzapina), en los que participaron 488 y 489 pacientes respectivamente. Todos los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos del trastorno bipolar tipo I, episodio maníaco actual (DSM-IV 296.4x) o episodios mixtos (DSM-IV 296.6x) de la 4ª Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), y presentaron un resultado ≥ 20 en la Escala de Young para la Valoración de la Manía (Y-MRS) en la fase de cribado y al inicio. Los pacientes con oscilaciones rápidas fueron excluidos de estos estudios. Asenapina demostró una eficacia superior al placebo en la reducción de los síntomas de la manía en 3 semanas. Los puntos estimados [IC del 95 %] para el cambio desde el inicio hasta el final del estudio en la Escala de Young para la Valoración de la Manía (Y-MRS) usando el análisis LOCF en los dos estudios fue el siguiente:
-11,5 [-13,00; -10,0] para asenapina frente a -7,8 [-10,0; -5,6] para el placebo y

-10,8 [-12,3; -9,3] para asenapina frente a -5,5 [-7,5; -3,5] para el placebo.
Desde el día 2 se observó una diferencia estadísticamente significativa entre asenapina y placebo.

Los pacientes de los dos ensayos principales de 3 semanas se estudiaron durante 9 semanas más, en un ensayo de ampliación. En este ensayo se demostró el mantenimiento del efecto durante el episodio tras 12 semanas de tratamiento aleatorizado.

La hipótesis principal de eficacia quedó establecida en un ensayo doble ciego, a dosis fijas, de grupos paralelos, controlado con placebo de 3 semanas, en sujetos con trastorno bipolar tipo I con un episodio maníaco o mixto agudo, en el que participaron 367 pacientes, de los cuales 126 recibieron placebo, 122 recibieron asenapina 5 mg dos veces al día (BID), y 119 recibieron asenapina 10 mg BID. Ambas dosis de asenapina (5 mg BID y 10 mg BID) fueron superiores al placebo y mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el cambio, desde el estado basal hasta el día 21 en la puntuación total en la Y-MRS, en comparación con el placebo. De acuerdo a un análisis de LOCF, incluyendo todos los pacientes tratados, la diferencia del cambio promedio en mínimos cuadrados (MC) en la puntuación total en la Y-MRS entre asenapina 5 mg BID y placebo desde el estado basal hasta el día 21 fue -3,1 puntos (IC del 95 % [-5,7, -0,5]; valor p = 0,0183). La diferencia del cambio promedio en MC en la puntuación total en la Y-MRS entre asenapina 10 mg BID y el placebo desde el estado basal hasta el día 21 fue -3,0 puntos (IC del 95 % [-5,6, -0,4]; valor p = 0,0244). Desde el día 2 se observó una diferencia estadísticamente significativa entre asenapina y placebo. En este corto plazo, en el ensayo controlado a dosis fijas, no hubo evidencia de beneficio adicional con una dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con 5 mg dos veces al día.

En un ensayo de 12 semanas controlado con placebo, en el que participaron 326 pacientes con manía o episodios mixtos de trastorno bipolar I con o sin características psicóticas, parcialmente no-respondedores al tratamiento durante 2 semanas con litio o valproato en monoterapia, con niveles terapéuticos en suero, la adición de asenapina como terapia adyuvante mostró una mayor eficacia que litio o valproato a la semana 3 (estimación de puntos [IC del 95 %] para el cambio desde el inicio hasta el final del estudio en la Y-MRS usando el análisis de LOCF fue -10,3 [-11,9; -8,8] para asenapina y -7,9 [-9,4; -6,4] para placebo) y a la semana 12 (-12,7 [-14,5; -10,9] para asenapina y -9,3 [-11,8; -7,6] para placebo) en la reducción de los síntomas de manía.

Población pediátrica
Asenapina no está indicada para el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

La seguridad y eficacia de Sycrest se evaluó en 403 pacientes pediátricos con trastorno bipolar tipo I que participaron en un único ensayo de 3 semanas, controlado con placebo y doble ciego, de los cuales 302 pacientes recibieron Sycrest a dosis fijas que oscilaban entre 2,5 mg y 10 mg dos veces al día. Los resultados del estudio mostraron una superioridad estadísticamente significativa de las tres dosis de Sycrest en cuanto a la mejoría de la puntuación total en la Escala de Young para la Valoración de la Manía (Y-MRS), medida por el cambio observado desde el estado basal hasta el día 21, en comparación con placebo. La eficacia a largo plazo no se pudo establecer en un ensayo de ampliación, abierto, no controlado, de 50 semanas. Las reacciones adversas clínicamente relevantes identificadas en los ensayos pediátricos fueron en general similares a aquellas observadas en los ensayos con adultos. Sin embargo, las reacciones adversas del tratamiento en el aumento de peso y en el perfil lipídico en plasma, parecen ser mayores que las reacciones observadas en los ensayos con adultos.

La eficacia de Sycrest no fue demostrada en un ensayo de 8 semanas, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y a dosis fijas en 306 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con esquizofrenia a dosis de 2,5 mg y 5 mg dos veces al día.

Los estudios pediátricos con Sycrest se llevaron a cabo utilizando comprimidos sublinguales con sabor añadido. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Sycrest en uno o más grupos de la población pediátrica en trastorno bipolar I (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Tras la administración sublingual, asenapina se absorbe rápidamente con concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de 5 mg de asenapina sublingual es del 35 %. La biodisponibilidad absoluta de asenapina cuando se traga es más baja (< 2 % con formulación en comprimido oral). La toma de agua después de varios minutos (2 ó 5) tras la administración de asenapina, causó una disminución de la exposición a asenapina (19 % y 10 % respectivamente). Por lo tanto, se debe evitar comer y beber 10 minutos después de la administración (ver sección 4.2).

Distribución
Asenapina se distribuye rápidamente y tiene un gran volumen de distribución (aproximadamente 20-25 l/kg), que es indicativo de una extensa distribución extravascular. Asenapina tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (95 %), como la albúmina y la α1-glicoproteína ácida.

Biotransformación
Asenapina se metaboliza ampliamente en el hígado. Las principales rutas metabólicas de asenapina son la glucuronidación directa (mediada por UGT1A4) y la oxidación y desmetilación mediada por el citocromo P450 (principalmente CYP1A2, con participación del 2D6 y 3A4). En un estudio *in vivo* en humanos con asenapina marcada-radiactivamente, el metabolito predominante relacionado con el fármaco fue asenapina N^+-glucurónido; otros fueron N-desmetilasenapina, N-desmetilasenapina N-carbamoil glucoronido y asenapina inalterada en pequeñas cantidades. La actividad de Sycrest es debida principalmente al compuesto original.

Asenapina es un inhibidor débil del CYP2D6. Asenapina no produce inducción de las actividades metabólicas del CYP1A2 o del CYP3A4 en los cultivos de hepatocitos humanos. La administración concomitante de asenapina con inhibidores, inductores o sustratos conocidos de estas rutas metabólicas, se han estudiado en varios estudios de interacción fármaco-fármaco (ver sección 4.5).

Eliminación
Asenapina es un compuesto de alto aclaramiento, siendo este de 52 l/h tras la administración intravenosa. En un estudio de balance de masas, la mayoría de la dosis radioactiva se recogió en orina (sobre el 50 %) y heces (sobre el 40 %), con solo una pequeña cantidad de compuesto inalterado excretado en heces (5-16 %). Tras una fase inicial de distribución más rápida, la vida media final de asenapina es aproximadamente 24 h.

Linealidad/No linealidad
El aumento de dosis de 5 a 10 mg dos veces al día (aumento del doble) causó un aumento de menos del doble (1,7 veces) en el grado de exposición y la concentración máxima. Con la dosis menor, este aumento inferior al proporcional de Cmax y del área bajo la curva puede atribuirse a limitaciones en la capacidad de absorción a través de la mucosa oral tras la administración sublingual.

Tomando una dosis de dos veces al día, el estado estacionario se alcanza en 3 días. En general, la farmacocinética de asenapina en el estado estacionario es similar a la farmacocinética de una dosis única.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
La farmacocinética de asenapina fue similar entre sujetos con una insuficiencia hepática leve (clasificación A de Child-Pugh) o moderada (clasificación B de Child-Pugh) y sujetos con función hepática normal. En sujetos con insuficiencia hepática grave (clasificación C de Child-Pugh) se observó que la exposición a asenapina aumentó 7 veces (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de asenapina tras una dosis única de 5 mg de asenapina, fue similar entre sujetos con diversos grados de insuficiencia renal y sujetos con función renal normal.

No hay experiencia con asenapina en pacientes con insuficiencia renal grave con aclaramiento de creatinina menor de 15 ml/min.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada (entre 65 y 85 años), la exposición a asenapina es aproximadamente un 30 % mayor que en adultos más jóvenes.

Población pediátrica (niños y adolescentes)
En un estudio farmacocinético utilizando comprimidos sublinguales sin sabor añadido, a un nivel de dosis de 5 mg dos veces al día, la farmacocinética de asenapina en pacientes adolescentes (de 12 a 17 años, ambos incluidos) es similar a la observada en adultos. En adolescentes, la dosis de 10 mg dos veces al día no causó un aumento de la exposición comparado con 5 mg dos veces al día.

En un segundo estudio farmacocinético utilizando comprimidos sublinguales con sabor añadido, la dosis de 10 mg dos veces al día en una población pediátrica (de 10 a 17 años, ambos incluidos) provocó un aumento de la exposición a asenapina aproximadamente proporcional a la dosis en comparación con 5 mg dos veces al día.

Sexo
Un análisis farmacocinético de población indicó que no hay evidencias de diferencias relacionadas con el sexo en la farmacocinética de asenapina.

Raza
En un análisis farmacocinético de población, no se encontraron efectos clínicos relevantes de la raza en la farmacocinética de asenapina.

Tabaquismo
Un análisis farmacocinético de población indicó que fumar, que induce el CYP1A2, no tiene efecto sobre el aclaramiento de asenapina. En un estudio realizado a tal efecto, no se observó efecto del tabaco durante la administración sublingual de una dosis única de 5 mg en la farmacocinética de asenapina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad. Estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros, mostraron los efectos farmacológicos relacionados con la dosis, como la sedación. Además, se observaron efectos en las glándulas mamarias mediados por la prolactina y trastornos en el ciclo estral. Altas dosis orales producen hepatotoxicidad en perros, cosa que no se observó tras la administración crónica intravenosa. Asenapina tiene afinidad por los tejidos que contienen melanina. Sin embargo, cuando se analizó *in vitro* carecía de fototoxicidad. Además, el examen histopatológico de los ojos de los perros tratados crónicamente con asenapina, no reveló signos de toxicidad ocular, demostrando la ausencia de riesgo de fototoxicidad. Asenapina no fue genotóxico en una serie de análisis. En estudios de carcinogenicidad subcutánea en ratas y ratones, no se observó aumento en la incidencia de tumores. Se observaron efectos en estudios preclínicos solo a exposiciones consideradas suficientemente excesivas respecto a la exposición máxima en humanos, que indica una relevancia reducida en el uso clínico.

Asenapina no afectó la fertilidad en ratas y no fue teratogénico en ratas ni conejos. Se encontró embriotoxicidad en estudios toxicológicos en la reproducción en ratas y conejos. Asenapina produjo una leve toxicidad materna y un leve retardo en el desarrollo del esqueleto fetal. Tras la administración oral a conejas preñadas durante el periodo de organogénesis, asenapina afectó negativamente el peso corporal a la dosis alta de 15 $mg.kg^{-1}$ dos veces al día. A esta dosis, el peso fetal disminuyó. Cuando

asenapina se administró vía intravenosa a conejas preñadas, no se observaron signos de embriotoxicidad. En ratas se observó toxicidad embriofetal (aumento de las pérdidas posimplantación, disminución del peso fetal y retraso en la osificación) tras la administración oral o intravenosa durante la organogénesis o durante toda la gestación. Se observó aumento de la mortalidad neonatal entre las crías de ratas hembra tratadas durante la gestación y la lactancia. A partir de un estudio de adopción, se concluyó que asenapina indujo las pérdidas peri y pos natales causadas por discapacidad de las crías más que por un comportamiento alterado de las madres.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Gelatina
Manitol (E-421)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y de la humedad.
Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio despegable en envases de 20, 60 ó 100 comprimidos sublinguales por envase.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349 AB Oss, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/640/001
EU/1/10/640/002
EU/1/10/640/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 01/septiembre/2010
Fecha de la última renovación: 05/mayo/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

PRECIOS AUTORIZADOS:

Sycrest 5 mg comprimidos sublinguales: P.V.L: 104,15€; P.V.P: 150,06€; P.V.P. (IVA): 156,32€.

CONDICIONESDE PRESCRIPCIÓN, DISPENSACIÓN Y PRESTACIÓN:

Con receta médica -Medicamento financiado por el S.N.S.