

# Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



## Sycrest® (Asenapin)

### Indikation

Asenapin ist zugelassen für die Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden einer Bipolar-I-Störung bei Erwachsenen.

### Bewertung

**In der zugelassenen Indikation zeigte Asenapin eine geringere Wirksamkeit als Olanzapin, bei nicht verbessertem Sicherheitsprofil. Damit ist kein therapeutischer Vorteil gegeben. Aufgrund unzureichender Wirksamkeit wurde es in der ebenfalls beantragten Indikation Schizophrenie nicht zugelassen.**

### Pharmakologie und Klinische Studien

Der Wirkmechanismus ist nicht geklärt. Es wird vermutet, dass die antagonistische Aktivität an den D2- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren der Wirkung zugrunde liegt.

Für die Zulassung zur Behandlung akuter Manien wurden insgesamt vier Studien vorgelegt, darunter zwei Studien, in denen randomisiert und doppelblind sowohl gegen Placebo als auch gegen Verum kontrolliert wurde (A04, A05). Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung (DSM-IV-Kriterien) ohne Rapid Cycling in der Anamnese und  $\geq 20$  Punkten in der Young Mania Rating Scale (Y-MRS) erhielten Asenapin 5–10 mg zweimal täglich (BID), Olanzapin 5–20 mg/d oder Placebo. Primärer Endpunkt war die mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Y-MRS-Summscore nach 21 Tagen.

In den Studien A04/A05 betrug die mittlere Veränderung des Y-MRS-Scores unter Placebo (n = 98/104)  $-7,8/-5,5$ , unter Asenapin (n = 185/194)  $-11,5/-10,8$  und unter Olanzapin (n = 205/190)  $-14,6/-12,6$ . In beiden Studien zeigten sich sowohl Olanzapin ( $p < 0,0001/p < 0,0001$ ) als auch Asenapin ( $p = 0,0065/p < 0,0001$ ) gegenüber Placebo im primären Endpunkt als signifikant überlegen. Während in der Studie A05 beide Verumarme gegenüber Placebo Vorteile hinsichtlich sekundärer Endpunkte (Anzahl der Responder und Remissionen) zeigten, erreichte in der Studie A04 nur im Olanzapin-, nicht aber im Asenapinarm ein signifikant größerer Anteil der Patienten eine Response oder Remission. In den Studien A04/05 brachen 4,1 %/6,7 % im Placebo-, 3,4 %/4,2 % im Olanzapin- und 9,2 %/10,3 % im Asenapinarm die Studie wegen eines (schweren) unerwünschten Ereignisses (SAE/AE) ab. Patienten, die bis zum Ende in den Studien behandelt wurden, konnten an einer 9-wöchigen, doppelblinden, Olanzapin-kontrollierten Verlängerungsstudie (A06) teilnehmen.

Die Auswertung mittels LOCF<sup>1</sup>-Vorgehen (Daten aus den Studien A04, A05, A06) bei Einbeziehung aller Patienten, die in den Studien A04 und A05 in den Olanzapin- oder Asenapinarm randomisiert wurden (ITT<sup>2</sup>) konnte die Nichtunterlegenheit von Asenapin gegenüber Olanzapin nicht bestätigen. Unter Olanzapin lag der Y-MRS-Summscore nach 12 Wochen um 3,1 (95 % CI<sup>3</sup>: 1,6–4,7) niedriger als unter Asenapin und weniger Patienten hatten wegen SAE/AE abgebrochen.

In der doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie A08 wurden Patienten mit manischer oder gemischter Episode einer Bipolar-I-Störung eingeschlossen, die mit Lithium oder Valproinsäure behandelt wurden. Sie erhielten zusätzlich Asenapin 5–10 mg/BID oder Placebo. Nach 3 Wochen (LOCF-Auswertung der ITT-Population, n = 324) zeigte sich der Asenapinarm im primären Endpunkt (mittlere Veränderung des Y-MRS-Scores) dem Placeboarm als signifikant überlegen ( $-10,3$  vs.  $-7,9$ ;  $p = 0,0257$ ). Ein signifikanter Unterschied konnte mittels Auswertung der OC<sup>4</sup>-Daten nicht bestätigt werden ( $-13,0$  vs.  $-11,6$ ;  $p = 0,2279$ ). Auch die Indikation Schizophrenie wurde beantragt. Die hierzu eingereichten Studien zeigten keine ausreichende Wirksamkeit.

### Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ ): Angst, Somnolenz. **Häufig** ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): Appetitsteigerung, Gewichtszunahme, Dystonie, Akathisie, Dyskinesie, Parkinsonismus, Sedierung, Schwindel, Geschmacksstörung, orale Hypästhesie, erhöhte GPT, Muskelrigidität, Ermüdung. **Gelegentlich** ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ): Hyperglykämie, Synkope, Krampfanfall, extrapyramidale Störung, Dysarthrie, Sinusbradykardie, Schenkelblock, QT-Verlängerung, (orthostatische) Hypotonie, geschwollene Zunge, Dysphagie, Glossodynie, orale Parästhesie, sexuelle Funktionsstörung, Amenorrhö. **Selten** ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ): Neutropenie, malignes Neuroleptisches Syndrom (MNL), Lungenembolie, Rhabdomyolyse, Gynäkomastie, Galaktorrhö.

<sup>1</sup> Last observation carried forward; <sup>2</sup> Intention-to-treat; <sup>3</sup> Konfidenzintervall; <sup>4</sup> Observed cases

## Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

**Interaktionen:** Vorsicht bei Anwendung des CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin, der zu erhöhten Asenapin-Plasmaspiegeln führt. Vorsicht bei Anwendung von Paroxetin (Substrat als auch Inhibitor von CYP2D6). Bei gleichzeitiger Gabe wurde der Paroxetin-Plasmaspiegel auf das Zweifache erhöht. Asenapin kann die Wirkungen einiger Antihypertonika verstärken und die Wirkung von Levodopa und Dopaminagonisten antagonisieren. **Kontraindikation:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Warnhinweise:** Nicht empfohlen bei demenzassoziiierter Psychose. Absetzen bei Symptomen des MNL. Vorsicht bei epileptischen Anfällen, Herz-Kreislauf- und zerebrovaskulären Erkrankungen, verlängerter QT-Zeit in Familienanamnese, Kombination mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln.

## Anwendung bei besonderen Patientengruppen

Sycrest® (Asenapin)	
<b>Ältere Patienten</b>	Anwendung mit Vorsicht. Daten zur Wirksamkeit bei Patienten ab 65 Jahren sind nur in begrenztem Umfang verfügbar.
<b>Kinder und Jugendliche</b>	Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sycrest® wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen und nicht zugelassen.
<b>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b>	Keine Dosisanpassung erforderlich. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min): Es liegen keine Erfahrungen mit Sycrest® vor.
<b>Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>	Leicht eingeschränkte Leberfunktion: Keine Dosisanpassung erforderlich. Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B): Die Möglichkeit eines erhöhten Asenapin-Plasmaspiegels kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist Vorsicht geboten. Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse C): Es wurde eine siebenfache Erhöhung der Exposition gegenüber Asenapin beobachtet. Wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
<b>Anwendung bei Schwangeren</b>	Keine ausreichenden Erfahrungen bei Schwangeren. Darf nicht angewendet werden, es sei denn, es ist zwingend erforderlich und der mögliche Nutzen überwiegt das mögliche Risiko für das ungeborene Kind.
<b>Anwendung bei Stillenden</b>	Es ist nicht bekannt, ob Asenapin oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Es wird empfohlen, während der Anwendung nicht zu stillen.

## Dosierung und Kosten

Sycrest® (Asenapin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag <sup>1,2</sup>	Kosten für 3 Monate [€] <sup>3</sup>
Sublingualtabletten	2 x 5 mg	683,13
	2 x 10 mg	683,13

Stand Lauertaxe: 01.01.2011

<sup>1</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>2</sup>Monotherapie: Anfangsdosis 2 x 10 mg/Tag kann auf 2 x 5 mg/Tag gesenkt werden, Kombinationstherapie: Anfangsdosis 2 x 5 mg/Tag kann auf 2 x 10 mg/Tag erhöht werden; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Sycrest®](#) vom 22.09.2010.