

Aripiprazol

Principio activo	Aripiprazol
Nome comercial	Abilify®
Presentación/PVP	
5 mg 28 comprimidos	133,81 €
10 mg 28 comprimidos.....	139,34 €
15 mg 28 comprimidos.....	139,34 €
Grupo terapéutico ATC	N05 AX12: Antipsicóticos
Laboratorio fabricante	Otsuka Pharmaceutical
Data comercialización	Xaneiro 2005
Condicions dispensación	Receita médica. Achega reducida Require homologación sanitaria de receitas en pacientes maiores de 75 anos.

Avaliación	Pouca ou nula mellora terapéutica O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade en que está indicado
Data avaliación	Setembro 2005

1 DESCRICIÓN

Aripiprazol é un derivado da quinolona con acción antipsicótica. Aínda que o seu mecanismo de acción é descoñecido, crese que a eficacia de aripiprazol está mediada a través dunha combinación agonista parcial dos receptores D₂ da dopamina e 5HT_{1a} da serotonina e antagonista dos receptores 5HT_{2a} da serotonina.

Aripiprazol posúe unha biodisponibilidade do 87% tras a súa administración oral, uníndose a proteínas plasmáticas en máis dun 99%. A súa metabolización é hepática por dehidroxenación, hidroxilación e N-dealquilación, catalizadas polas encimas CYP3A4 e CYP2D6. A semivida de eliminación é de aproximadamente 75 horas para pacientes metabolizadores rápidos do CYP2D6 e

de 146 horas para metabolizadores lentos. Elimínase principalmente por vía dixestiva (2/3) e, de xeito menos importante (1/3), por vía renal. As reaccións adversas que se produciron con máis frecuencia nos ensaios clínicos foron: mareos, insomnio, acatisia, somnolencia, tremor, visión borrosa, náuseas, vómitos, dispepsia, estrinximento, cefalea e astenia.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

■ Tratamento da esquizofrenia.

Aripiprazol non está aprobado para o tratamento da psicose relacionada coa demencia.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- A dose recomendada de inicio e mantemento é de 15 mg/día, administrada coma unha única dose diaria con ou sen alimentos.
- A dose máxima diaria non deberá exceder os 30 mg/día
- Pola súa longa semivida de eliminación os axustes de dose deben realizarse en intervalos non inferiores a 14 días.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

Ensaio clínico de curta duración

■ Ensaio multicéntrico, aleatorizado, dobre-cego, controlado con placebo, de 4 semanas de duración, co obxectivo de avaliar a eficacia, seguridade e tolerabilidade de aripiprazol (15 mg e 30mg) e haloperidol 10 mg fronte a placebo no tratamento de pacientes con crise aguda de esquizofrenia ou trastorno esquizofrénico-afectivo. Aleatorizaronse 414 pacientes, cunha distribución 1:1:1, dos que finalizaron o estudo 248 (40% de abandonos). A avaliación da eficacia realizouse mediante as escalas PANSS total, PANSS subescala positiva e a escala CGI de severidade da enfermidade. Non se compararon os brazos con tratamentos activos entre si (aripiprazol e haloperidol). Aripiprazol (15 e 30 mg) reduciu significativamente e de xeito similar a recorrencia de esquizofrenia a curto prazo fronte a placebo.

■ Ensaio multicéntrico, aleatorizado, dobre-cego, de 4 semanas de duración, co obxectivo de avaliar a eficacia, seguridade e tolerabilidade de aripiprazol (20 mg e 30 mg) fronte a placebo e risperidona 6 mg como control activo, no tratamento de pacientes cunha exacerbación aguda da esquizofrenia ou trastorno esquizofrénico-afectivo. Aleatorizaronse 404 pacientes, cunha distribución 1:1:1:1, dos que finalizaron o estudo 242 (40% de abandonos). A avaliación da eficacia realizouse mediante as escalas PANSS total, PANSS subescala positiva e a escala CGI de severidade da enfermidade.

Aripiprazol (20 e 30 mg) e risperidona reduxeron significativamente a recorrencia de esquizofrenia a curto prazo fronte a placebo.

Estes dous ensaios de 4 semanas de duración son criticados pola alta taxa de abandonos (40%) nun período tan curto de tratamento. Ademais, o período de 4 semanas de tratamento considerase insuficiente para obter datos de seguridade.

■ Ensaio multicéntrico, aleatorizado, dobre-cego, de 6 semanas de duración, co obxectivo de avaliar a eficacia, seguridade e tolerabilidade de aripiprazol (10, 15 e 20 mg) fronte a placebo, no tratamento de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Aleatorizaronse 410 pacientes, cunha distribución 1:1:1:1. A avaliación da eficacia realizouse mediante as escalas PANSS total, PANSS subescala positiva e escala CGI de severidade da enfermidade. A porcentaxe de abandonos neste estudo foi do 66%. Aripiprazol (10, 15 e 20 mg) reduciu significativamente de xeito similar a recorrencia de esquizofrenia a curto prazo fronte a placebo.

Ensaio clínico de longo duración (>26 semanas)

■ Ensaio multicéntrico, aleatorizado, dobre-cego, controlado con placebo, de 26 semanas de duración, co obxectivo de avaliar a eficacia, seguridade e tolerabilidade de aripiprazol 15 mg na prevención das exacerbacións agudas en pacientes con esquizofrenia crónica e sintoma-

toloxía estable. Aleatorizaronse 310 pacientes, cunha distribución 1:1, dos que finalizaron o estudo 116 (37% de abandonos).

Aripiprazol reduciu significativamente a recorrencia da esquizofrenia a curto e medio prazo fronte ao placebo (RR 0.66, IC 0.53-0.81; NNT 5, IC 4 - 8). Aripiprazol foi máis efectivo que o placebo no control das exacerbacións (57% dos pacientes tratados con aripiprazol non tiveron ningunha exacerbación fronte ao 33.8% de los pacientes tratados con placebo). A porcentaxe de abandonos foi moi elevado en ámbolos dous brazos (54% aripiprazol fronte 71% placebo).

■ Dous ensaios cun deseño de análise conxunto. Ensaio multicéntrico, aleatorizado, dobre-cego, controlados con haloperidol, de 52 semanas de duración, co obxectivo de amosar a superioridade de aripiprazol 30 mg fronte a haloperidol 10 mg no mantemento da ausencia de brotes. Incluíronse 1.294 pacientes cunha distribución 2:1 a favor de aripiprazol. Non se observaron diferencias estatisticamente significativas na eficacia no mantemento da ausencia de brotes entre o brazo experimental e o control (77.4% aripiprazol fronte a 73.3 % haloperidol). Rexistrouse un elevado índice de abandonos en ambos brazos (57% de los pacientes con aripiprazol fronte ao 70% con haloperidol).

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

O perfil de efectos adversos de aripiprazol é similar ao do resto de antipsicóticos.

Na seguinte táboa reflíctense as reaccións adversas máis frecuentes aparecidas nos ensaios clínicos

Táboa 1: Reaccións adversas

	MOI FRECUENTES (≥10%)	FRECUENTES (1-10%)	INFRECUENTES (0,1- 1%)
Sistema dixestivo		Náuseas, vómitos, dispepsia, estrinximento	
Sistema metabólico e nutricional		Diminución do apetito.	
Sistema nervioso		Mareos, insomnio, acatisia, somnolencia, tremor, cefalea	
Sistema cardiovascular			Taquicardia, hipotensión ortostática
Órganos dos sentidos		Visión borrosa	

Outros efectos adversos considerados de especial interese neste grupo de medicamentos son:

- **Discinesia tardía:** a incidencia de discinesia tardía nos ensaios (0,38%) foi similar á doutros antipsicóticos. En ensaios a longo prazo, a incidencia con aripiprazol foi semellante a haloperidol.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** a incidencia nos ensaios foi de 0,02%, lixeiramente inferior á documentada con outros antipsicóticos (0,07-0,2%).
- **Convulsións:** nos ensaios a súa incidencia foi do 0,38%.

CONTRAINDICACIÓNS:

- Hipersensibilidade a aripiprazol ou a algún dos seus excipientes.
- Non utilizar durante o embarazo ou na lactación.

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓNS ESPECIAIS DE EMPREGO:

- **Nenos e adolescentes:** non se estudou en pacientes menores de 18 anos.
- **Insuficiencia hepática:** non é necesario o axuste de doses en insuficiencia hepática leve a moderada. En insuficiencia hepática grave non hai datos suficientes para establecer recomendacións.
- **Insuficiencia renal:** non é necesario o axuste de dose.
- **Anciáns:** non se estableceu a eficacia en maiores de 65 anos.
- **Discinesia tardía:** cando aparezan signos e síntomas de discinesia tardía nun paciente tratado con aripiprazol, deberase considerar unha redución de dose ou a interrupción do tratamento.
- **Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM):** as manifestacións clínicas son hipertermia, rixidez muscular, estado mental alterado e inestabilidade autonómica (pulso ou presión sanguínea irregular, taquicardia, diafores e arritmia cardíaca). Os signos adicionais poden incluír un aumento de creatina fosfoquinasa, mioglobinuria (rabdomiólise), e insuficiencia renal aguda. Se aparecen signos e síntomas de SNM, ou presenta o paciente febre alta inexplicable, todos os medicamentos antipsicóticos deben ser interrompidos.
- **Convulsións:** deberase utilizar aripiprazol con precaución en pacientes epilépticos ou con historia de convulsións.

- **Accidentes cerebrovasculares en pacientes anciáns con psicose relacionada coa demencia:** aripiprazol non está aprobado para o tratamento da psicose relacionada coa demencia. En tres ensaios clínicos de aripiprazol fronte a placebo, os accidentes cerebrovasculares con aripiprazol (incluíndo casos mortais) foron dúas veces máis frecuentes que con placebo (1.3% fronte a 0.6%), aínda que esta diferenza non foi estatisticamente significativa.
- **Hiperglicemia e diabeite mellitus:** pola posibilidade de aparición de hiperglicemia coa utilización de antipsicóticos, incluído aripiprazol, débese prestar atención aos signos e síntomas de hiperglicemia nos pacientes tratados con este grupo terapéutico. Débese monitorizar os niveis de glicemia de xeito regular en pacientes diabéticos ou con factores de risco de diabeite pola posibilidade de empeoramento do control da glicosa.
- **Efectos sobre a capacidade para conducir e utilizar máquinas:** os pacientes deberán ter precaución ao conducir ou utilizar máquinas perigosas.
- **Sobredose:** a experiencia nun número limitado de adultos expostos a doses de aripiprazol de 140 mg/día, non revelaron acontecementos adversos inesperados. Ante a sospeita ou confirmación de sobredose con aripiprazol, a monitorización e o control médico deberá continuar até a recuperación do paciente. O carbón activado pode ser eficaz no tratamento da sobredose. Pola forte unión que presenta aripiprazol a proteínas plasmáticas é improbable que a hemodiálise sexa útil nesta situación.

INTERACCIÓNS FARMACOLÓXICAS:

Antihipertensivos alfa-bloqueantes: aripiprazol é un antagonista dos receptores adrenéxicos alfa-1, polo que pode aumentar o efecto dos antihipertensivos alfa-bloqueantes.

Inhibidores ou inductores enzimáticos das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6: cando se administran conxuntamente con aripiprazol, debe modificarse a dose de aripiprazol. Esta situación debe terse en conta no abandono do tratamento conxunto con inhibidores ou inductores.

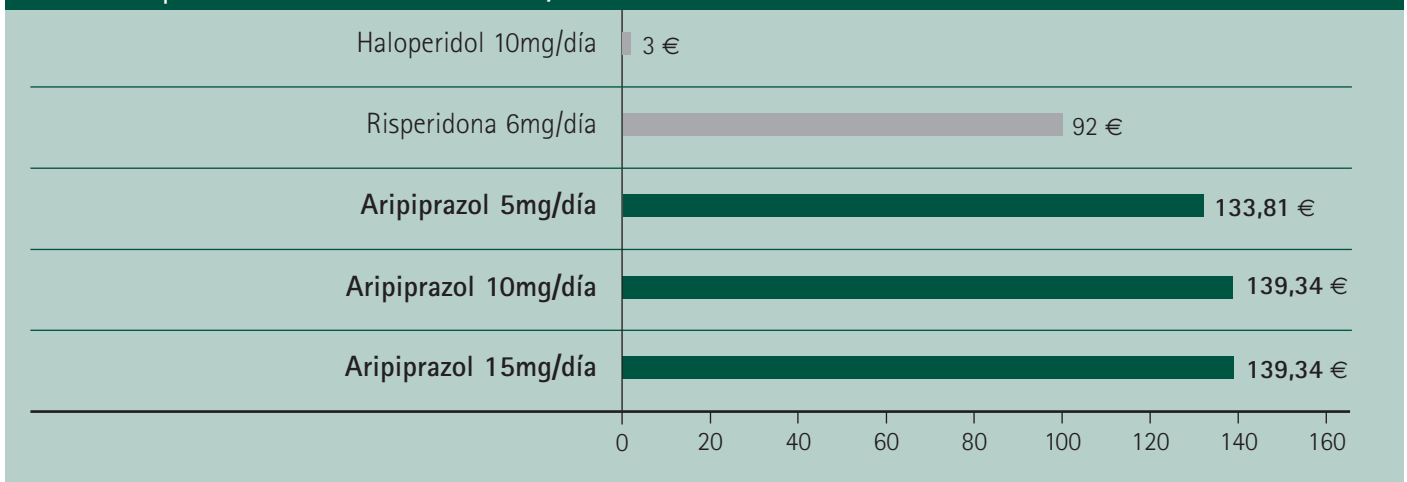
Inhibidores enzimáticos: quinidina, fluoxetina, paroxetina, ketoconazol, itraconazol, ritonavir.

Indutores enzimáticos: rifampicina, rifabutina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, hipérico.

Alcohol e medicamentos de acción central: deberase utilizar con precaución o aripiprazol nestas situacións.

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

Análise comparativa custo tratamento oral mto/mes



mes: 28 días.

>Aripiprazol<

7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

A avaliación da información científica dispoñible sobre aripiprazol indica que:

- Aripiprazol non amosou ser clinicamente superior aos antipsicóticos cos que se comparou.
- O perfil de seguridade de aripiprazol non é superior ao perfil dos antipsicóticos cos que se comparou.
- Non existen evidencias científicas suficientes de eficacia e seguridade que determinen a posición terapéutica na práctica clínica no tratamento da esquizofrenia.
- O custo do tratamento co aripiprazol é superior ao dos antipsicóticos máis utilizados na práctica clínica.

As evidencias científicas dispoñibles, a menor experiencia clínica e o maior custo do aripiprazol non permiten situalo coma unha opción farmacoterapéutica de primeira liña no tratamento da esquizofrenia.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Laboratorios Otsuka pharmaceutical Europe LTD. ABILIFY®. Ficha técnica. Xullo 2005.
- Drugdex® editorial staff. Aripiprazole. Micromedex® Healthcare Series Vol. 125.
- European Public Assessment Report (EPAR). ABILIFY®. European Agency for Evaluation of Medical Products. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm>
- Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2003;6(4):325-37.
- Potkin SG, Saha AR, Kujawa MJ, Carson WH, Ali M, Stock E, et al. Aripiprazole, an antipsychotic with a novel mechanism of action, and risperidone vs placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):681-90.
- Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):1048-56.
- Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbhoff DL, et al. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(9):763-71.

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Portela Romero M., Represa Veiga S., García Ramos R.

CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfns: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

ISSN: 1696-8131
DL: C-1963-03



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Dirección Xeral de Farmacia
e Produtos Sanitarios