

Dictamen

# Aripiprazole (nova indicació)

**Nom comercial**

Abilify®

**Composició**

Aripiprazole

**Procediment i data d'autorització**

Centralitzat, nova indicació: juliol de 2008

**Laboratori**

Bristol Myers Squibb

**Fàrmacs comparadors**

Liti, haloperidol, olanzapina

**Data d'avaluació**

Març de 2009

**Qualificació del CANM\*:****no suposa un avenç terapèutic**

La novetat no aporta avantatges respecte d'altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la qual ha estat autoritzada.

\* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aportació en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

Després de fer l'avaluació comparativa de **L'ARIPIPRAZOLE EN EL TRACTAMENT DELS EPISODIS MANÍACS MODERATS O GREUS EN PACIENTS AMB TRASTORN BIPOLAR I I EN LA PREVENCIÓ DE NOUS EPISODIS MANÍACS** respecte als fàrmacs comparadors, segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

**Continuar utilitzant el tractament habitual, ja que l'evidència comparativa disponible de l'aripiprazole en aquesta nova indicació és inferior a les alternatives existents.**

**Justificació:** En relació amb l'eficàcia en el tractament agut dels episodis maníacs moderats o greus en pacients amb trastorn bipolar sembla similar al liti i a l'haloperidol, tot i que els assaigs clínics no estaven dissenyats per fer una comparació directa dels fàrmacs.

En la prevenció de nous episodis maníacs en pacients que havien respost al tractament previ amb aripiprazole només ha demostrat reduir aquests episodis, però no els depressius.

No s'han fet estudis comparatius respecte d'altres antipsicòtics atípics.

Quant a la seguretat, en els assaigs clínics la incidència de tremolors va ser menor amb l'aripiprazole que amb el liti; però va causar més acatísia i sedació. Respecte a l'haloperidol, l'aripiprazole va causar menys trastorns extrapiramidals, acatísia, tremolors i parkinsonisme; però més nàusees i insomni.

**Lloc en la terapèutica:** En el tractament dels episodis maníacs del trastorn bipolar I, es recomana iniciar el tractament amb liti, valproat sòdic o amb un antipsicòtic i si la resposta és inadequada s'ha de considerar la teràpia combinada d'un antipsicòtic més liti o valproat sòdic.

Dels nous antipsicòtics, només l'olanzapina i l'aripiprazole tenen la indicació aprovada en el tractament i en la prevenció de nous episodis maníacs en pacients amb trastorn bipolar I (quetiapina, risperidona i ziprasidona només estan indicats en el tractament).

L'olanzapina presenta l'avantatge d'haver demostrat reduir tant els episodis depressius com els maníacs, mentre que l'aripiprazole només ha demostrat reduir els nous episodis maníacs i no els depressius.

El CANM resta obert a les revisions posteriors si sorgeix alguna nova evidència que les faci necessàries. Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de **l'aripiprazole** del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al coordinador de farmàcia del vostre servei d'atenció primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

---

### Indicacions aprovades

Tractament de l'esquizofrènia. Nova indicació: tractament dels episodis maníacs moderats o greus en pacients amb trastorn bipolar I i en la prevenció de nous episodis maníacs en pacients que han presentat episodis predominantment maníacs i que van respondre al tractament amb aripiprazole.

### Mecanisme d'acció

Agonista parcial dels receptors dopaminèrgics D2 i serotoninèrgics 5HT1A i antagonista dels receptors serotoninèrgics 5HT2A.

### Posologia i forma d'administració

Via oral. Episodis maníacs: dosi d'inici 15 mg/dia en dosi única, amb aliments o sense, en monoteràpia o teràpia combinada. La dosi màxima diària no ha de ser superior a 30 mg. Prevenció de nous episodis en pacients que han respost a aripiprazole: continuar amb la mateixa dosi i ajustar-la en funció de l'evolució clínica.

### Dades d'eficàcia

No hi ha estudis comparatius respecte d'altres antipsicòtics atípics per a aquesta nova indicació. En estudis de comparació indirecta d'aripiprazole respecte de liti i haloperidol, la magnitud de l'efecte observat va ser similar. En el manteniment de l'efecte, l'aripiprazole va ser més eficaç que l'haloperidol en un assaig de 12 setmanes de durada en monoteràpia; però cal tenir en compte que en l'estudi no estava permesa la utilització de medicaments anticolinèrgics, la qual cosa pot explicar l'índex més gran d'abandonaments en el grup de l'haloperidol. En la prevenció de nous episodis en pacients que havien respost prèviament al tractament amb aripiprazole, els tractats amb aripiprazole van tardar més temps fins a la recaiguda per episodi maníac respecte als tractats amb placebo. No es varen observar diferències en la recaiguda per un nou episodi depressiu.

### Dades de seguretat

Les dades disponibles dels estudis per a aquesta nova indicació mostren un perfil similar a l'observat en el tractament de l'esquizofrènia.

#### • Reaccions adverses

En l'estudi respecte del liti, la incidència de tremolors va ser menor amb l'aripiprazole comparat amb el liti, però va haver-hi una major incidència d'acatísia i sedació. Les reaccions adverses més freqüents van ser el mal de cap, les nàusees, l'acatísia i la sedació; essent l'acatísia l'efecte advers causant de més abandonaments. En els estudis respecte d'haloperidol, l'aripiprazole va causar menys efectes extrapiramidals, acatísia, tremolors i parkinsonisme, però més nàusees i insomni. En aquest estudi els efectes adversos més freqüents van ser l'insomni i l'acatísia.

Fins aquest moment no s'han observat problemes de seguretat relacionats amb el perllongament de l'interval QT, la hiperprolactinèmia o el guany de pes.

#### • Contraindicacions

Problemes hereditaris d'intolerància a la galactosa, insuficiència de lactasa o malabsorció de glucosa-galactosa.

#### • Precaucions

Cal supervisió estreta en pacients amb risc de suïcidi alt. S'ha de tenir precaució en pacients amb malaltia cardiovascular, malaltia vascular cerebral, condicions que predisposin a la hipotensió, hipertensió, història familiar de perllongació del QT, pacients epilèptics o amb història de convulsions i pacients amb risc de pneumònia per aspiració. Cal reduir la dosi o interrompre el tractament si apareixen signes i símptomes de

discinèsia tardana, síndrome neurolèptica maligna o febre alta inexplicable. Cal monitorar els símptomes i signes d'hiperglucèmia.

• **Interaccions amb aliments i medicaments**

Pot augmentar l'efecte dels antihipertensius blocadors alfa.

Cal tenir precaució si es prenen amb alcohol o altres fàrmacs d'acció central. Cal ajustar la dosi quan s'administra amb inhibidors (quinidina, fluoxetina, paroxetina, ketoconazole, itraconazole, inhibidors de la proteasa del virus de la immunodeficiència humana [VIH]) o inductors (carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenitoïna, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina, hipèric) dels isoenzims CYP3A4 o CYP2D6.

• **Utilització en grups especials**

No s'ha estudiat en pacients menors de 18 anys.

Cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica greu (dosi màxima 30 g/dia).

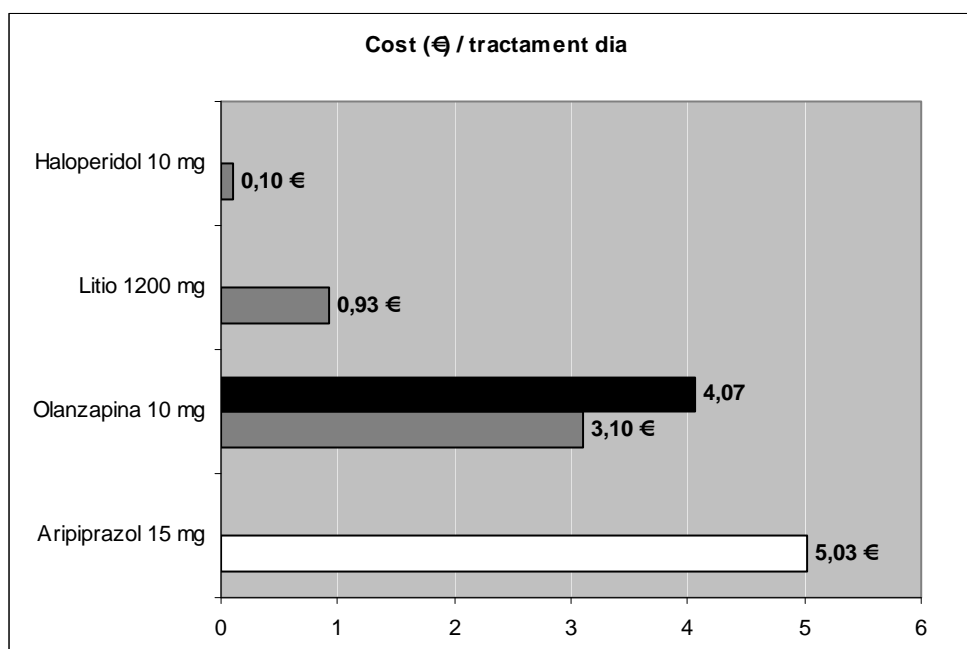
No cal ajust en la insuficiència renal.

En persones de més de 65 anys no se n'ha establert l'eficàcia. Cal considerar una dosi inicial menor si ho justifiquen els factors clínics.

Embaràs: categoria C de la Food and Drugs Administration (FDA).

Alletament: no es disposa de dades, però es considera que existeix una toxicitat potencial.

Especialitats	Laboratori/preu
Abilify 5 mg, 28 comprimidos	Bristol Myers Squibb // 132.79 €
Abilify 10 mg, 28 comprimidos	Bristol Myers Squibb // 140.93 €
Abilify 15 mg, 28 comprimidos	Bristol Myers Squibb // 140.93 €



□ Fàrmac avaluat    ■ Preu de l'especialitat més barata    ■ Preu de l'especialitat més cara

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

## Bibliografia

1. Ficha técnica d'ABILIFY® (Otsuka pharmaceutical Europe LTD). Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/emea-combined-h471es.pdf>. [Consultat: 19/01/09].
  2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for ABILIFY. EMEA, London. Disponible a: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/089304en6.pdf>. [consultat: 19/01/09].
  3. Keck PE, Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1.651-1.658.
  4. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3 week placebo controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536-546.
  5. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo-and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112: 36-49.
  6. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo-and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 40-48.
  7. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187(3): 235-242.
  8. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Sánchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to valproate or lithium in bipolar patients with mania who were partially non-responsive to valproate/lithium: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1.316-1.325.
  9. Keck PE, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(4): 626-637.
  10. Keck PE, Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1.480-1.491.
  11. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
  12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 38, July 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/> [Consultat: 24/02/09].
  13. *Drugs for psychiatric disorders. Treatment guidelines from The Medical Letter* 2006; 4(46): 35-46.
  14. Cerecedo Pérez MJ, Combarro Mato J, Muñoz Fontaiña S, Rodríguez-Arias Palomo JL. Trastorno bipolar. *Guía Fisterra*. Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterrae/>. [Consultat: 19/01/09].
- Altres avaluacions dutes a terme per organismes independents:
- Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. Aripiprazole 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tablets; 10 mg, 15 mg orodispersible tablets; 1 mg/ml oral solution (Abilify®), No.(498/08).
  - Aripiprazole (Abilify®). Traitement et prévention des épisodes maniaques: un neuroleptique de plus, sans avantage probant. *Rev Prescrire* 2008; 28(301): 814.