



Ebaluazio txosten osoa:

www.osakidetza.euskadi.eus/cevime


ARIPIPRAZOL DEPOT MUSKULU BARNEKOA

Aho bidezkoak baino ziurgabetasun handiagoa segurtasunari dagokionez eta lau aldiz garestiagoa

Merkataritza izenak eta aurkezpenak:

ABILIFY MAINTENA® (Otsuka Pharmaceutical)

300 mg, askapen luzeko muskulu barneko injektagarria (315,49 €)
400 mg, askapen luzeko muskulu barneko injektagarria (315,49 €)

Sendagaiak emateko baldintzak:

Medikuaren errezeta.
Ikuskaritza-sailaren bisatua
beharrezkoa 75 urtetik
gorakoentzat

Ebaluazio-data: 2015eko martxoa

Merkaturatze-data: 2014ko abendua

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Aripiprazol muskulu barnekoa eta askapen luzekoa aripiprazol antipsikotikoaren formulazio berria da, aurretik aho bidezko aripiprazolen bidez sintomak egonkortzea lortu duten helduen eskizofreniaren mantentze-tratamendura bideratua.

Ez dago konparaketa zuzenik formulazio berri honen eta bestelako antipsikotikoen artean, ez aho bidezkoak ezta depot erakoak ere. Egindako saiakuntza klinikoek aho bidezkoarekin zein plazebo erakoarekin konparatuta ebaluatzen dute soilik depot erako formulazio hori. Aho bidezko formulazioarekin konparatuta, aripiprazol muskulu barnekoak pareko eraginkortasuna erakutsi du, baina segurtasun-profil txikiagoa, arrazoi hauengatik: sintoma estrapiramidalak (akatisia, parkinsonismoa), leukopenia eta injektatze-tokiari dagozkion gertaerak (mina, eritema, indurazioa, hantura) sarriago agertzeagatik.

Aripiprazol depot erabiltzeko nahitaezkoa da aurretik aripiprazol aho bidezkoaren bitartez egonkortzea; hor-taz, depot hau aukeratzea pazientearen ahozko tratamenduaren arabera izango da. Aripiprazol aho bidezkoa errezetatu baino lehen, funtsezkoa da gida terapeutikoen gomendioek ematen dituzten bestelako aukerak kontuan hartzea, izan ere, aripiprazol aho bidezkoa ez baita oro har eskizofreniaren aurkako hauta-zko tratamendutzat jotzen.

Aripiprazol muskulu barnekoa aripiprazol aho bidezkoa baino ia lau aldiz garestiagoa da. Beste depot erako formulazio batzuen moduan, betetze terapeutikoaren faltagatik eta gaixoberritzeko arriskuarengatik aho bidezko tratamendu kronikoa aukera egokia ez duten eskizofreniadun pazienteentzat gorde beharko litzateke, betiere atxikidura terapeutikoko programa espezifiko baten testuinguruan administratzen bada.

Sendagai berriek kontrako ondorioak dituztela susmatuz gero, oso-oso garrantzitsua da Euskal Autonomia Erkidegoko Farmakozaintzako Unitateari jakinaraztea. Txartel horia beteta egin dezakezu jakinarazpena. Bestela, OSABIDEn bitartez, edo Internet bidez, helbide honetan: <https://www.notifiraRAM.es>

Hobekuntza
terapeutiko
handia

Hobekuntza
terapeutiko
apala

Ona da
egoera kon-
kretuetarako

**EZ DAKAR
HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Ezin da balio-
etsi: informazio
urriegia

Idazkuntza Batzordea: Inigo Aizpurua, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Fitxa hau **Ebaluazio txosten** zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu guztien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: cevime-san@ej-gv.es

Ebaluazio honetan autonomia-erkidegok hartu dute parte: Andaluzia, Gaztela eta Leon eta Euskadi. Hemen aurkezten den informazioa oraingo eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

INDIKAZIOA ETA POSOLOGIA¹⁸

Eskizofreniaren mantentze-tratamendua aripiprazol aho bidezkoarekin egonkortutako paziente helduengan.

Ikuskapen-bisatua behar da 75 urte edo gehiagoko pertsonekin.

Administratze-jarraibidea: **400 mg/hileko, muskulu barruan.** Lehenengo dosia aripiprazol aho bidezkoarekin (10-20 mg) osatu beharra dago 14 egunez. Norberaren onargarritasunaren arabera, dosia hileko 300 mg-ra murriz daiteke.

Sendagaiak \geq 65 urtekoengan duen segurtasuna eta eraginkortasuna zehaztu gabe dago. Giltzurrun-gutxiegitasuna edo gibelko gutxiegitasun arin edo neurritsua duten pazienteen kasuan, ez dago dosia doitu beharrik. Dosi-doiketak egin behar dira aldi berean (14 egunez baino gehiagoz) CYP3A4ren edo CYP2D6ren inhibitzaile eraginkorrek hartzen ari diren pazienteen kasuan. Saihets bedi 14 egun baino gehiagoz aripiprazol depotekin batera CYP3A4ren inductoreak erabiltzea.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA

Ez dago konparaketa zuzenik depot formulazioaren eta bestelako antipsikotikoen artean, ez aho bidezkoak ezta depot erakoak ere.

Argitaratu gabeko ez-gutxiagotasuneko ikerketa batek ebaluatu zuen aripiprazol depot 400/300 mg lau astean behin (n=265) hartzearen eraginkortasuna, aripiprazol aho bidezkoa 10/30 mg egunero (n=266) administratzearen aldean. Ikerketa honetan adar batek sasi-plazebo gisa aripiprazol depot 50/25 mg jaso zuen. 26 asteren buruan berehalako gaixoberritzea izan zuten subjektuen proportzioa (aldagai nagusia) % 7,12 izan zen aripiprazol depot 400/300 mg-ren kasuan, eta % 7,76 aripiprazol aho bidezkoa 10/30 mg-ren kasuan (diferentzia -0,64; % 95 KT: -5,26tik 3,99ra), formulazio berriaren ez-gutxiagotasuna frogatuta¹⁹.

Bigarren mailako aldagaiei dagokienez, ez zen alde esanguratsurik izan aripiprazol depot 400/300 mg eta aripiprazol aho bidezkoaren artean, honako emaitza hauek kontuan hartuta: gaixoberritu arteko denbora, erantzun zutenen proportzioa (38. astean egonkortuak) eta arintzea lortu zuten pazienteen ehunekoa. Aripiprazol depot 400/300 mg-ren aldeko diferentzia estatistikoki esanguratsuak izan ziren batez besteko aldaketan PANSS eskala totalan, CGI-S eskalan eta CGI-I eskalan, bai eta eten arteko denbora-tartean ere³.

Bertan behera uztearekin loturiko tasak honako hauek izan ziren: % 25,3 (aripiprazol depot 400/300 mg), % 32,7 (aripiprazol aho bidezkoa) eta % 53,4 (aripiprazol depot 50/25 mg)¹⁹.

Beste ikerketa batek aripiprazol depoten eraginkortasuna eta plazebo batena erkatu zituen. Emaitzek adierazitakoaren arabera, berehalako gaixoberritzera arteko denbora-tartea nabarmen laburragoa izan zen plazebo taldeko pazienteen kasuan depot taldekoenean baino¹⁹.

SEGURTASUNA

Aripiprazol depotek aho bidezko formak baino segurtasun-profil okerragoa erakutsi zuen sintoma estrapiramidalen intzidentziari (% 18,4 vs % 11,7), leukopeniari (% 2,3 vs % 0,8) eta injektatze-tokiarekin lotutako gertaerei (mina, eritema, indurazioa, hantura) dagokienez. Gainerako kontrako efektuen kasuan, bi formulazioen segurtasun-profila antzekoa izan zen.

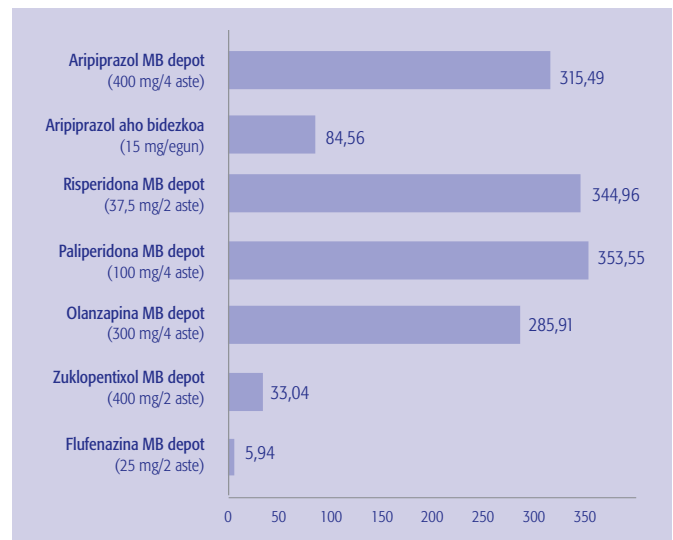
Sintoma estrapiramidal ohikoenak akatisia (% 8,2) eta parkinsonismoa (% 6,9) izan ziren. EMAren ustez, sintoma estrapiramidalei dagokienez, aho bidezkoaren eta depot formulazioaren artean hautemandako diferentziak klinikoki esanguratsuak dira.

Bestalde, neuroleptikoen sindrome gaizto kasu baten berri eman zen aripiprazol depot 50/25 mg jaso zuen paziente batengan.

Kontrako efektuen intzidentziak gora egin zuen esposizioak aurrrera egin ahala, bereziki estrapiramidal erakoan.

EMAk depot formulazioarekin lotutako arriskurik garrantzitsuenak zaintzea gomendatzen du: leukopenia, efektu estrapiramidalak eta neuroleptikoen sindrome gaiztoa¹⁹.

TRATAMENDUAREN KOSTUA 28 EGUNEKO (€)



TERAPEUTIKAN DUEN TOKIA

Antipsikotikoak eskizofreniaren tratamenduaren ardatz zentrala dira⁶. Eztabaidagarria da zer antipsikotiko hobetsi beharko litzatekeen eskizofrenia tratatzeko. Antipsikotiko atipikoak eraginkorragoak dira zenbait sintomaren aurka eta albo-ondorio estrapiramidal gutxiago eragiten dituzte; metaboliko gehiago, ordea. Hainbat ikerketaren emaitzek frogatu dute antipsikotiko bakoitzak berezko ezaugarriak dituela, eta horiek banan-banan kontsideratu behar dira⁷⁻⁹. Atipikoak lehentasunez erabiltzen diren arren, eskizofreniadun pazienteen heriotza-tasek gora egiten jarraitzen dute haien kontrako efektuen profilarekin lotuta¹⁰.

Eskizofreniaren kasuan, gaixoberritzeko arrisku-faktore nagusietako bat tratamenduarekiko atxikidura falta da. Depot formulazioak komertzializatzeak itxaropenak sortu zituen tratamendua hobeto betetzeari begira. Hala ere, depot formulazioen erabilerearen ondorioz lortutako atxikiduraren hobekuntzari edo gaixoberritzeen prebentzioari dagozkien ebidentziak eztabaidagarriak dira¹¹⁻¹³. Gida klinikoen gomendioz, depot antipsikotiko injektagarriak alternatiba gisa ulertu behar dira, pazienteak aukera hori nahiago duenean aho bidezko tratamenduaren ordean eta tratamenduari atxikitzeke zailtasunak daudenean¹¹⁻¹⁴.

Honako hauek dira gaur egun Espainian komertzializatutako beste iraupen luzeko antipsikotiko injektagarriak: flufenazina, olanzapina, paliperidona, risperidona eta zuklopentixol. Ez dago ebidentziarik, eraginkortasunaren edo segurtasunaren aldetik, depot antipsikotiko bat ala beste erabili dadin gomendatzeko¹⁵.

Aripiprazol depot ebaluatzerakoan ez da bestelako depot antipsikotiko batzuekin alderatu, eta, hortaz, ez dakigu horiekiko abantailarik izan lezakeen. Aho bidezko formulazioarekin alderatuta, ez du eraginkortasun txikiagoa erakutsi, baina bai segurtasun-profil txarragoa. Aho bidezkoa baino lau aldiz garestiagoa da.

Aripiprazol depot erabiltzeko baldintza bat dago: aurretik aripiprazol aho bidezkoarekin egonkortu izana. Aripiprazol aho bidezko tratamendu gisa baloratzeke, gida terapeutikoek ematen dituzten bestelako aukerak hartu beharko dira kontuan^{11,14,22,b}. Dena dela, aripiprazol aho bidezkoa ez da, oro har, eskizofreniaren aurkako hautazko tratamendua¹⁴.

Bibliografia osagarria

- Scottish Medicines Consortium. Aripiprazole 400 mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena®). SMC No. (962/14). <http://goo.gl/22GMEq>
- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Practice Guideline Number 178. 2014. <http://goo.gl/GaUx8u>

Erreferentzia bibliografiko guztiak IPT-ARIPIPRAZOL_IM_DEPOT/V1/17032015 IRITZI TERAPEUTIKOA AGERTZEKO TXOSTENEAN, helbide honetan: www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.eus/cevime



ARIPIPRAZOL INTRAMUSCULAR DEPOT

Mayor incertidumbre en seguridad que la forma oral y a un coste cuatro veces superior

Nombre comercial y presentaciones:

ABILIFY MAINTENA® (Otsuka Pharmaceutical)

300 mg, inyectable intramuscular de liberación prolongada (315,49 €)

400 mg, inyectable intramuscular de liberación prolongada (315,49 €)

Condiciones de dispensación:

Receta médica.

Requiere Visado de Inspección en mayores de 75 años

Fecha de evaluación:

Marzo 2015

Fecha de comercialización:

Diciembre 2014

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Aripiprazol intramuscular de liberación prolongada es una nueva formulación del antipsicótico aripiprazol destinada al tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos que previamente han alcanzado la estabilización de los síntomas con aripiprazol oral.

No se dispone de comparaciones directas de esta nueva formulación frente a otros antipsicóticos, ni orales ni depot. Los ensayos clínicos realizados únicamente evalúan esta formulación depot frente a la oral o frente a placebo. En comparación con la formulación oral, aripiprazol intramuscular ha demostrado una eficacia equivalente pero un perfil de seguridad inferior debido a la mayor incidencia de síntomas extrapiramidales (acatisia y parkinsonismo), leucopenia y acontecimientos relacionados con el lugar de inyección (dolor, eritema, induración, hinchazón).

La utilización de aripiprazol depot requiere la estabilización previa con aripiprazol oral, por lo tanto la selección de este depot vendrá condicionada por el tratamiento oral del paciente. Es fundamental, antes de prescribir aripiprazol oral, considerar las posibles alternativas de acuerdo a las recomendaciones de las guías terapéuticas, si bien, de manera general, aripiprazol oral no se considera tratamiento de elección en la esquizofrenia.

El coste de aripiprazol intramuscular depot es casi cuatro veces superior al de aripiprazol oral. Al igual que otras formulaciones depot, debería reservarse para pacientes con esquizofrenia en los que el tratamiento crónico con la forma oral no es una opción idónea por la falta de cumplimiento terapéutico y riesgo potencial de recaída, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar rellenando la tarjeta amarilla o a través de OSABIDE o por vía electrónica: <https://www.notificaRAM.es>

Importante
mejora
terapéutica

Modesta
mejora
terapéutica

Aporta en
situaciones
concretas

**NO SUPONE
UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

No valorable:
información
insuficiente

Comité de redacción: Iñigo Aizpuru, María Armendariz, Julia Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M^a Teresa Santamarta, María Torrecilla.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Castilla y León y País Vasco. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIÓN Y POSOLOGÍA¹⁸

Tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

Requiere visado de inspección en pacientes ≥ 75 años.

La pauta de administración es de **400 mg/mes, vía IM**. La primera dosis debe complementarse con aripiprazol oral (10-20 mg) durante 14 días. En función de la tolerabilidad individual puede reducirse la dosis a 300 mg al mes.

Su seguridad y eficacia en pacientes ≥ 65 años no ha sido establecida. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni con insuficiencia hepática leve o moderada. Los ajustes de dosis deben hacerse en pacientes que estén tomando de forma concomitante (por más de 14 días) inhibidores potentes de CYP3A4 o de CYP2D6. Evitar el uso de inductores de CYP3A4 junto a aripiprazol depot durante más de 14 días.

EFICACIA CLÍNICA

No se dispone de comparaciones directas de la formulación depot frente a otros antipsicóticos, ni orales ni depot.

Un estudio no publicado de no inferioridad evaluó, en pacientes estabilizados previamente con aripiprazol oral, la eficacia de aripiprazol depot 400/300 mg cada 4 semanas ($n=265$) frente a la administración diaria de aripiprazol oral 10/30 mg ($n=266$). En este estudio, se incluyó también un brazo de aripiprazol depot a dosis bajas (50/25 mg), que actuó como pseudo-placebo. La proporción de sujetos con recaída inminente a las 26 semanas (variable principal) fue de 7,12% para aripiprazol depot 400/300 mg y de 7,76% para aripiprazol oral 10/30 mg (diferencia -0,64; IC95%: -5,26 a 3,99), demostrando la no inferioridad de la nueva formulación¹⁹.

En cuanto a las variables secundarias, no hubo diferencias significativas entre aripiprazol depot 400/300 mg y aripiprazol oral en los resultados de tiempo hasta la recaída, proporción de respondedores (estabilizados en la semana 38) y porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión. Hubo diferencias estadísticamente significativas a favor del aripiprazol depot 400/300 mg en el cambio medio en la escala total PANSS, escala CGI-S y CGI-I así como en el tiempo hasta la interrupción^a.

La tasa de abandonos fue de 25,3% (400/300 mg aripiprazol depot), 32,7% (aripiprazol oral) y 53,4% (50/25 mg depot)¹⁹.

En otro estudio se evaluó la eficacia de aripiprazol depot frente a placebo. Los resultados mostraron que el tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más corto para los pacientes del grupo placebo que para los del depot¹⁹.

SEGURIDAD

Aripiprazol depot mostró un perfil de seguridad peor que la forma oral en la incidencia de síntomas extrapiramidales (18,4% vs 11,7%), leucopenia (2,3% vs 0,8%) y en los acontecimientos relacionados con el lugar de inyección (dolor, eritema, induración, hinchazón). En el resto de efectos adversos el perfil de seguridad de ambas formulaciones fue comparable.

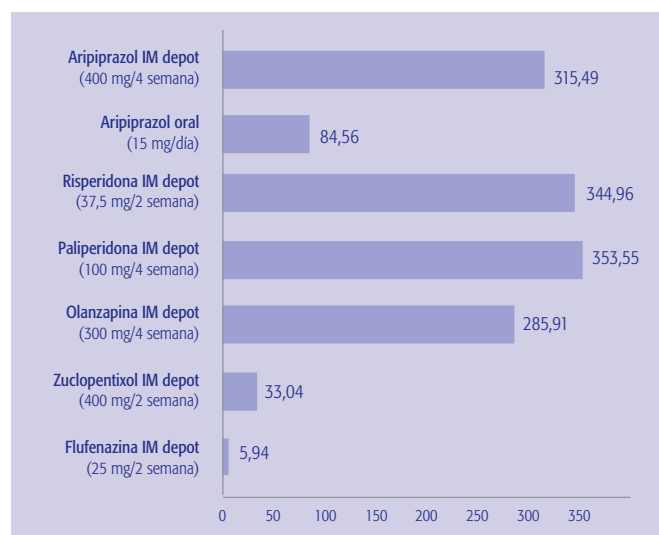
Los síntomas extrapiramidales más frecuentes fueron acatisia (8,2%) y parkinsonismo (6,9%). La EMA considera que las diferencias encontradas en los síntomas extrapiramidales entre la formulación oral y el depot son clínicamente relevantes.

Por otro lado, se notificó un caso de síndrome neuroléptico maligno en un paciente que recibió aripiprazol depot 50/25 mg.

La incidencia de efectos adversos aumentó con la duración de la exposición, en especial los de tipo extrapiramidal.

La EMA recomienda vigilar los riesgos importantes asociados a la formulación depot: la leucopenia, los efectos extrapiramidales y el síndrome neuroléptico maligno¹⁹.

COSTE TRATAMIENTO/28 DÍAS (€)



LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los antipsicóticos constituyen el eje central del tratamiento de la esquizofrenia⁶. La cuestión de qué antipsicótico debería ser el preferido para el tratamiento de la esquizofrenia es controvertida. Los antipsicóticos atípicos son más eficaces en algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo metabólico. Los resultados de varios estudios han demostrado que cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente⁷⁻⁹. A pesar de la utilización preferente de los atípicos, las tasas de mortalidad de los pacientes con esquizofrenia continúan incrementándose en relación con su perfil de efectos adversos¹⁰.

Uno de los principales factores de riesgo de recaída en la esquizofrenia es la falta de adherencia al tratamiento. La comercialización de las formulaciones depot generó ciertas expectativas de cara a mejorar el cumplimiento. Sin embargo, las evidencias en cuanto a la mejora de la adherencia o la prevención de recaídas derivada del uso de formulaciones depot son controvertidas¹¹⁻¹³. Las guías clínicas recomiendan que los antipsicóticos inyectables depot deben ser considerados como una alternativa cuando sea una opción terapéutica preferida por el paciente respecto al tratamiento oral y cuando existan dificultades de adherencia al tratamiento¹¹⁻¹⁴.

En la actualidad los otros antipsicóticos inyectables de larga duración comercializados en España son: flufenazina, olanzapina, paliperidona, risperidona y zuclopentixol. No se dispone de evidencias de eficacia o seguridad para recomendar el uso de un antipsicótico depot frente a otro¹⁵.

Aripiprazol depot no ha sido evaluado frente a otros antipsicóticos depot por lo que se desconoce si podría aportar algún beneficio frente a ellos. Con respecto a la formulación oral ha demostrado una eficacia no inferior y un perfil de seguridad peor. Su coste es cuatro veces superior al del oral.

El uso de aripiprazol depot está condicionado a la estabilización previa con aripiprazol oral. La valoración del aripiprazol como tratamiento oral deberá considerar las posibles alternativas de acuerdo con las recomendaciones de las guías terapéuticas^{11,14,22,b} si bien, de manera general, aripiprazol oral no es tratamiento de elección en la esquizofrenia¹⁴.

Bibliografía adicional

- Scottish Medicines Consortium. Aripiprazole 400 mg powder and solvent for prolonged release suspension for injection (Abilify Maintena®). SMC No. (962/14). <http://goo.gl/22GMEq>
- NICE. Psychosis and schizophrenia in adults. Treatment and management. National Clinical Practice Guideline Number 178. 2014. <http://goo.gl/GaUx8u>

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO IPT-ARIPIPRAZOL_IM-DEPOT/V1/17032015 en: www.osakidetza.euskadi.eus/cevime