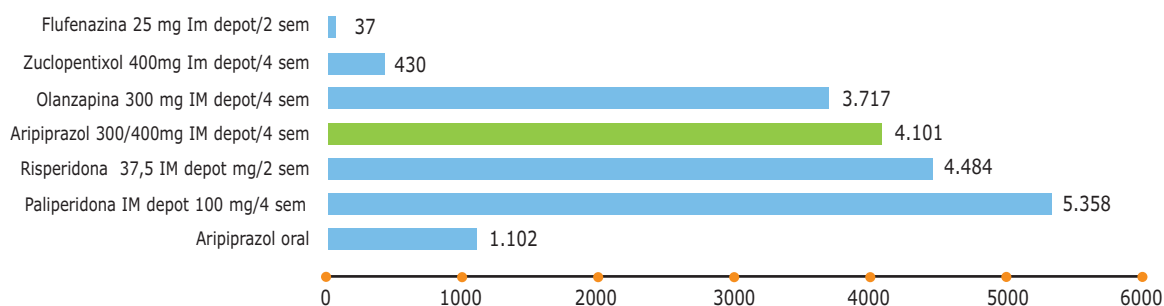


ARIPIPRAZOL INTRAMUSCULAR DEPOT

Medicamento	Abilify Maintena®
Laboratorio	Otsuka Pharmaceutical
Presentación	300 mg inyectable intramuscular de liberación prolongada (315,49) 400 mg inyectable intramuscular de liberación prolongada (315,49)
Grupo terapéutico	N05AX Otros antipsicóticos
Condiciones de dispensación	Receta médica, visado de inspección en mayores de 75 años
Fecha de evaluación	Marzo 2015

Coste de tratamiento/año (PVP €)



Fuente Remedios abril 2015

Resumen

- 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 esta formulación 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 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 falta de cumplimiento terapéutico y riesgo potencial de recaída, siempre que se administre en el contexto de un programa específico de adherencia terapéutica.

No valorable: información insuficiente	NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO		Aporta en situaciones concretas	Modesta mejora terapéutica	Importante mejora terapéutica
	Eficacia: similar o no concluyente	Seguridad: inferior			

Esta calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Castilla y León, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Aripiprazol depot no aporta ninguna ventaja relevante en la terapéutica de la esquizofrenia. Se trata de una nueva formulación de un principio activo que ya fue calificado como "No supone un avance terapéutico" con anterioridad y que además presenta ciertas incertidumbres de seguridad.

INDICACIÓN Y PAUTA¹

Aripiprazol intramuscular de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes adultos estabilizados con aripiprazol oral.

La pauta de administración es de 400 mg IM mensualmente. 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 \geq 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. Se debe evitar el empleo de inductores de CYP3A4 al mismo tiempo que aripiprazol depot durante más de 14 días.

EFICACIA CLÍNICA

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

El estudio 31-07-247^{2,3} de no inferioridad evalúa la eficacia de aripiprazol depot 400/300 mg administrado cada 4 semanas (n=265) frente a la administración diaria de aripiprazol oral 10/30 mg (n=266) en pacientes estabilizados previamente con el oral. 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). El IC 95% estimado para esta diferencia excluyó el margen de no-inferioridad fijado en un 11,5% por lo que la no inferioridad de la nueva formulación respecto al oral quedó demostrada. En comparación con la dosis baja de aripiprazol depot 50/25 mg la nueva formulación demostró su superioridad (diferencia -14,68%; IC 95%: -23,09 a -6,27).

Los resultados en las variables secundarias de tiempo hasta la recaída, proporción de respondedores y porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión no mostraron diferencias significativas entre aripiprazol depot a dosis de 400/300 mg y aripiprazol oral. Por el contrario, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de aripiprazol depot 400/300 en el cambio medio en la escala total PANSS (escala de síntomas positivos y negativos), escala CGI-I

(impresión clínica global de mejoría) y escala CGI-S (impresión clínica global de gravedad) y en el tiempo hasta la interrupción.

No obstante, cabe señalar que ni el depot ni el oral consiguieron aumentar el porcentaje de pacientes que alcanzaron remisión ni mejorar los síntomas negativos.

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

De forma complementaria, en otro estudio se evaluó la eficacia de aripiprazol depot frente a placebo⁴. El tiempo hasta la recaída inminente fue significativamente más corto para los pacientes del grupo placebo que para los del depot.

SEGURIDAD^{2,3,4}

En los dos ensayos clínicos las reacciones adversas detectadas con mayor frecuencia (>5%) fueron aumento de peso, ansiedad, acatisia, insomnio y dolor en el lugar de inyección. Con frecuencia \geq 1% se notificaron agitación, trastornos extrapiramidales, temblor, discinesia, sedación, somnolencia, mareo, cefalea, sequedad de boca, rigidez musculoesquelética, disfunción eréctil y diabetes mellitus, entre otras.

Entre los acontecimientos más graves se notificaron un caso de síndrome neuroléptico maligno durante el desarrollo en un paciente que recibió aripiprazol IM depot 50 mg/25 mg y un caso de priapismo en el grupo de aripiprazol 400/300 mg que necesitó hospitalización.

Aripiprazol depot mostró un perfil de seguridad inferior a los comprimidos. La incidencia de síntomas extrapiramidales (18,4% vs 11,7%), leucopenia (2,3% vs 0,8%) y acontecimientos relacionados con el lugar de inyección (dolor, eritema, induración, hinchazón) fue superior en el grupo del depot 400/300 mg. Los síntomas extrapiramidales más frecuentes fueron acatisia y parkinsonismo, incidencia del 8,2% y 6,9% respectivamente. En el resto de efectos adversos el perfil de seguridad de ambas formulaciones fue comparable.

La incidencia de efectos adversos aumentó con la duración de la exposición, en especial los de tipo extrapiramidal. Se observó que la incidencia global de acatisia (datos de todos los estudios) fue del 18% para los pacientes tratados con aripiprazol depot 400/300 mg durante \geq 3 meses y del 22% para los tratados \geq 24 meses. Para otros efectos extrapiramidales distintos a la acatisia la incidencia aumentó con la exposición pasando del 12,7% al 19% en tratamientos \geq 3 meses y \geq 24 meses respectivamente.

La EMA recomienda seguimiento de leucopenia, de los efectos extrapiramidales y del síndrome neuroléptico maligno.

LUGAR EN TERAPÉUTICA^{5,7}

En el tratamiento de la esquizofrenia están recomendados tanto los antipsicóticos de primera generación o típicos como los de segunda o atípicos⁵. Cada antipsicótico tiene unas características propias que deben ser consideradas individualmente⁸⁻¹⁰. Los antipsicóticos atípicos son más eficaces en algunos síntomas y producen menos efectos secundarios extrapiramidales, pero más de tipo metabólico. A pesar de la utilización preferente de los atípicos, las tasas de mortalidad relacionadas con su perfil de efectos adversos continúan incrementándose¹¹.

Las guías clínicas de tratamiento 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 tratamiento.^{5,12,13} Sin embargo, las evidencias en cuanto a la mejora de la adherencia o la prevención de recaídas derivada del uso de formulaciones depots son controvertidas.^{12,14,15}

No se dispone de evidencias de eficacia o seguridad para recomendar la utilización de un antipsicótico depot frente a otro⁶. Aparte de esta nueva formulación de aripiprazol en la actualidad los antipsicóticos inyectables de larga duración comercializados en España son: flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, paliperidona palmitato, risperidona de liberación prolongada y zuclopentixol decanoato.

Aripiprazol depot no dispone de comparaciones directas con otros depot. Con respecto a la formulación oral ha demostrado una eficacia equivalente, un perfil de seguridad inferior y un coste superior (2-3 veces más dependiendo de la dosis de aripiprazol oral utilizada). Aripiprazol intramuscular depot es tan solo una nueva forma farmacéutica con distinta pauta posológica de un principio activo que ya fue calificado como "no supone un avance terapéutico" con anterioridad¹⁷.

Su utilización requiere estabilización previa con aripiprazol oral, por tanto su uso estará condicionado por el antipsicótico seleccionado al inicio del tratamiento y de manera general, aripiprazol oral no es considerado tratamiento de elección en el tratamiento de la esquizofrenia¹³.

El presente documento ha sido redactado por el Comité de Medicamentos Sacyl (CM-SACYL) a partir del Informe de Posicionamiento Terapéutico de aripiprazol intramuscular depot disponible en la página web de la AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#esquizofrenia>



Las referencias bibliográficas están disponibles en el Portal del Medicamento-Sacylme-Aripiprazol intramuscular depot.