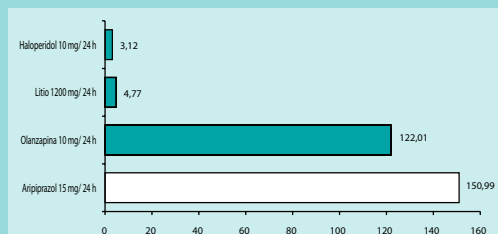


# ARIPIIPRAZOL

Trastorno Bipolar I (Nueva Indicación)

- ✓ Aripiprazol es un antipsicótico atípico con una nueva indicación: tratamiento de episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos.
- ✓ En el tratamiento agudo, aripiprazol ha sido más eficaz que placebo tanto en monoterapia como en terapia combinada con litio o valproato. En monoterapia parece ser similar a litio y a haloperidol (aunque los ensayos no estaban diseñados para una comparación directa).
- ✓ Fue superior a placebo en la prevención de nuevos episodios maníacos, aunque no en la prevención de episodios depresivos.
- ✓ Aripiprazol provocó menos temblores que litio, pero más sedación y acatisia. Frente a haloperidol, produjo menos síntomas extrapiramidales, acatisia, temblores y parkinsonismo y más náuseas e insomnio.
- ✓ No hay ensayos frente a antipsicóticos atípicos que evalúen la eficacia y seguridad comparativa ni en tratamiento ni en la prevención de nuevos episodios maníacos.

## Coste mensual del tratamiento (€)



## Presentación

▲ **Abilify®** (Bristol Myers Squibb)

- 5 mg 28 comprimidos (132,79 €)
- 10 mg 28 comprimidos (140,93 €)
- 10 mg 28 comp. bucodispersables (140,93 €)
- 15 mg 28 comprimidos (140,93 €)
- 15 mg 28 comp. bucodispersables (140,93 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa (comprimidos); aspartamo (comprimidos bucodispersables)

Dispensación con receta médica y Visado de inspección > 75 años

Nueva indicación en julio 2008

Evaluated en marzo 2009

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Continuar utilizando los fármacos existentes con mayor experiencia clínica para el tratamiento y la prevención de episodios maníacos asociados a trastorno bipolar I, ya que el uso de aripiprazol no se puede recomendar en sustitución de ellos.

## INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento de la esquizofrenia.

**Nueva indicación:** Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Aripiprazol es agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y serotoninérgicos 5HT<sub>1A</sub> y antagonista de los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2A</sub>.

## POSOLÓGIA<sup>1</sup>

Se administra por vía oral.

**Episodios maníacos:** dosis de inicio

de 15 mg/día en dosis única, con o sin alimentos, en monoterapia o terapia combinada. La dosis máxima diaria no deberá exceder de 30 mg.

**Prevención de nuevos episodios en pacientes que han respondido a aripiprazol:** continuar con la misma dosis y ajustarla en función del estado clínico.

## EFICACIA CLÍNICA

La variable de eficacia principal utilizada en los ensayos de eficacia en el tratamiento de los episodios maníacos en pacientes con trastorno bipolar I ha sido la reducción respecto a la situación basal en la puntuación en la escala YMRS (Young Mania Rating Scale).

### Ensayos de respuesta aguda<sup>2-6</sup>

Aripiprazol en ensayos de 3 semanas de duración en monoterapia ha sido más eficaz que placebo<sup>2-4</sup> y similar a

litio<sup>5</sup> y a haloperidol<sup>6</sup>, aunque los ensayos no fueron diseñados para establecer una comparación directa con dichos fármacos. Los abandonos fueron altos (50-60%), aproximadamente la mitad por falta de eficacia<sup>2</sup>.

### Ensayos de mantenimiento del efecto<sup>2,5-7</sup>

Los dos ensayos anteriores con control activo<sup>5,6</sup> continuaron en doble ciego hasta 12 semanas, mostrando aripiprazol un mantenimiento del efecto similar a haloperidol y a litio.

Aripiprazol fue más eficaz que haloperidol en monoterapia en un ensayo de 12 semanas de duración<sup>7</sup>. El porcentaje de respondedores fue estadísticamente superior con aripiprazol. Los abandonos fueron más altos con haloperidol (70,9% vs 49,1%), al no permitirse en el protocolo del estudio el uso de medicamentos anticolinérgicos.

## Ensayo de terapia combinada<sup>8</sup>

Aripiprazol fue más eficaz que placebo en un ensayo doble ciego de 6 semanas de duración, que evaluaba la eficacia de añadir aripiprazol a la terapia de pacientes con episodios maníacos o mixtos con respuesta parcial a litio o a valproato en monoterapia. Aunque la diferencia en la reducción respecto a la situación basal de la puntuación en la escala YMRS sea estadísticamente significativa, su relevancia clínica es cuestionable.

## Ensayo de prevención de nuevos episodios<sup>9,10</sup>

Aripiprazol mostró superioridad frente a placebo en un ensayo doble ciego de 26 semanas<sup>9</sup>, seguidas de una fase de extensión de 74 semanas<sup>10</sup>, con un mayor tiempo libre de recaída por episodio maníaco y sin diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta la recaída por episodio depresivo.

No hay ensayos comparativos frente a antipsicóticos atípicos, que evalúen la eficacia ni en el tratamiento ni en la prevención de nuevos episodios maníacos.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

En los ensayos clínicos las reacciones adversas a medicamentos (RAM) fueron leves a moderadas y similares a las previamente observadas en la población tratada con aripiprazol para la esquizofrenia<sup>2</sup>.

En el ensayo frente a litio<sup>5</sup>, la incidencia de temblores fue menor con aripiprazol que con litio, pero se dio mayor incidencia de acatisia y sedación. Las RAM más frecuentes a las 12 semanas fueron: dolor de cabeza (23%), náuseas (23%), acatisia (15%) y sedación (13%) en el grupo de aripiprazol, y náuseas (24%), dolor de cabeza (22%), estreñimiento (13%) y temblores (12%) en el grupo de litio. El porcentaje de abandonos por RAM fue de 20% en el grupo de aripiprazol y 18% en el grupo de litio, siendo la acatisia (3,2%) la que con más frecuencia llevó al abandono con aripiprazol.

En los ensayos frente a haloperidol como control activo, aripiprazol provocó menos síntomas extrapiramidales, acatisia, temblores y parkinsonismo y más náuseas e insomnio<sup>2</sup>. Las RAM más frecuentes a las 12 semanas fueron<sup>6,7</sup>: insomnio (15% y 14%) y acatisia (11%) en el grupo de aripiprazol, y acatisia (25% y 23%) y síntomas extrapiramidales (15% y 36%) en el grupo de haloperidol. La frecuencia de abandonos por RAM, en el primer ensayo<sup>6</sup>, fue mayor

en el grupo de aripiprazol que en el de haloperidol (14% vs 11%), mientras que en el segundo ensayo<sup>7</sup>, fue mayor con haloperidol (45% vs 18%); esta mayor incidencia de efectos extrapiramidales y abandonos por RAM con haloperidol en el segundo ensayo<sup>7</sup> se explica porque no se permitió la administración de anticolinérgicos durante el mismo.

Frente a antipsicóticos atípicos no existen ensayos comparativos; según la EMEA, el perfil de efectos adversos de aripiprazol fue diferente al de otros antipsicóticos atípicos utilizados en el tratamiento de la manía. Con aripiprazol no se han observado problemas de seguridad relacionados con la prolongación del intervalo QT, la hiperprolactinemia ni la ganancia de peso<sup>2</sup>.

### Contraindicaciones<sup>1</sup>

Problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa y a la lactosa, o malabsorción de glucosa-galactosa.

### Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

Supervisión estrecha de los pacientes de alto riesgo de suicidio cuando son tratados con antipsicóticos.

Aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular, cerebrovascular, condiciones que predisponen a hipotensión o hipertensión, pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

Aunque en ensayos clínicos la incidencia de la prolongación del intervalo QT fue comparable al placebo; como con otros antipsicóticos, aripiprazol debe ser utilizado con precaución en pacientes con historia familiar de prolongación del intervalo QT.

Prestar atención a los signos y síntomas de hiperglucemia y se debe monitorizar regularmente en pacientes con diabetes mellitus o con factores de riesgo de diabetes mellitus por el empeoramiento del control de glucosa.

Precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

No hay experiencia de su utilización en menores de 18 años.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, debe ajustarse la dosis y se utilizará la dosis máxima de 30 mg/día con precaución.

En pacientes con insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis.

En personas de 65 años o más se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.

No debe utilizarse durante el embarazo y lactancia.

### Interacciones<sup>1</sup>

Aripiprazol puede aumentar el efecto de los antihipertensivos alfa-bloqueantes.

Utilizar con precaución con fármacos de acción central.

Interacciona con inhibidores o inductores de las isoenzimas CYP3A4 o CYP2D6, por lo que debe ajustarse la dosis de aripiprazol.

*Nota: Para completar información sobre seguridad consultar ficha técnica*

## LUGAR EN TERAPÉUTICA<sup>12-14</sup>

En relación con el uso de antipsicóticos en el trastorno bipolar I, existen diferencias en cuanto a las indicaciones aprobadas. Olanzapina y aripiprazol, además de estar autorizados en el tratamiento del episodio maníaco moderado o severo en pacientes con trastorno bipolar I, tienen también autorizada la indicación de prevención de nuevos episodios maníacos; no así quetiapina, risperidona y ziprasidona, indicados únicamente en el tratamiento.

En el tratamiento de los episodios maníacos del trastorno bipolar I, se recomienda iniciar el tratamiento con litio, valproato sódico o un antipsicótico. Si la respuesta es inadecuada se considerará la terapia combinada: un antipsicótico más litio o valproato sódico. No debería utilizarse de forma rutinaria carbamazepina, ni se recomiendan gabapentina, lamotrigina ni topiramato.

Respecto a la prevención de nuevos episodios en pacientes con trastorno bipolar I, olanzapina presenta la ventaja de haber demostrado reducir tanto los episodios maníacos como los depresivos, mientras que aripiprazol solamente reduce los episodios maníacos.

## BIBLIOGRAFÍA

Disponible, junto con más información, en el **Informe de Evaluación de Aripiprazol en trastorno bipolar I: [www.aragon.es](http://www.aragon.es)** (Departamento/Dpto. Salud y Consumo/Servicio Aragonés de Salud/ Información al profesional/ Publicaciones/Información medicamentos).

Comité de Redacción: Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M.<sup>ª</sup> José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M.<sup>ª</sup> Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, Daniel Escríbano, María Elfaú, Begoña de Escalante, Miren Arantazu García, Julián Gómez, María Juyol, Carmen Labarta, M.<sup>ª</sup> Jesús Lallana, M.<sup>ª</sup> Belén Pina.



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [informedicamento@aragon.es](mailto:informedicamento@aragon.es).
- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.
- 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.
- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.