



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo: **ARIPIPRAZOL**

Nombre Comercial y presentaciones: **ABILIFY®** (Bristol Myers Squibb)
5 mg 28 comprimidos (133,81 €)
10 mg 28 comprimidos (139,34 €)
15 mg 28 comprimidos (139,34 €)

Condiciones de dispensación:

En pacientes mayores de 75 años, visado de inspección

En pacientes menores de 75 años, receta médica.

Fecha de comercialización: Enero 2005

Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad mental cuya característica básica es la presencia de diferencias cualitativas con la estructura normal del pensamiento. La sintomatología de la esquizofrenia se suele dividir en síntomas positivos (alucinaciones, delirios y pérdida de asociación en el lenguaje), negativos (alogia, abulia y apatía), trastornos cognitivos (déficit de atención y memoria) y trastornos del ánimo (pensamientos suicidas y ansiedad).

Según la OMS afecta al 1% de la población estimándose unos 300.000 el número de pacientes en España. Cada año se diagnostican entre 15 y 30 casos nuevos por cada 100.000 habitantes.

Se estima que un tercio de los pacientes presentan un solo brote psicótico en su vida, otro tercio, varias crisis y el resto permanecerá con una enfermedad activa con altibajos incluso bajo tratamiento. Como consecuencia, las personas con esquizofrenia presentan una mortalidad al menos dos veces la observada en la población general.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

El diagnóstico de la esquizofrenia puede resultar difícil al inicio por sus síntomas inespecíficos y comunes, tales como depresión, ansiedad, pérdida de concentración. El criterio de diagnóstico más usado es el establecido en DMS-IV.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Aripiprazol es un derivado de quinolinona cuyo mecanismo de acción, como el de otros fármacos antipsicóticos, es desconocido. Se ha propuesto que la eficacia de aripiprazol en esquizofrenia está mediada a través de una combinación agonista parcial de los receptores D₂ de la dopamina y 5HT_{1a} de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT_{2a} de la serotonina. Ha sido definido como un estabilizador del sistema dopaminérgico.

FARMACOCINÉTICA¹

Aripiprazol posee una biodisponibilidad del 87% tras administración oral. El pico plasmático se alcanza a las 3-5 horas de tomar la dosis. Se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, sobre todo a albúmina. Aripiprazol se metaboliza extensamente en el hígado por deshidrogenación, hidroxilación y N-dealquilación, catalizado a través de los enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Dehidro-aripiprazol es el principal metabolito activo. La semivida de eliminación es de aproximadamente 75 horas para metabolizadores rápidos del CYP2D6 y de 146 horas para metabolizadores lentos. Se elimina aproximadamente un 27% por orina y un 60% en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN^{1,2}

La dosis recomendada de inicio y mantenimiento es de 15 mg/día, administrada como una única dosis diaria con o sin alimentos.

No se ha demostrado un aumento de la eficacia con dosis mayores a la dosis diaria recomendada de 15 mg, aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis mayores. La dosis máxima diaria no deberá exceder 30 mg/día.

No se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, tampoco se ha establecido la eficacia de aripiprazol en el tratamiento de esquizofrenia en pacientes de 65 años o más. Debido a una mayor sensibilidad en esta población se debe considerar una dosis inicial menor si lo justifican los factores clínicos.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Se recomienda el ajuste de la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, no siendo necesario en pacientes con insuficiencia renal.

EFICACIA CLÍNICA

Se han publicado cuatro ensayos que investigan la eficacia, seguridad y tolerabilidad de aripiprazol en el tratamiento de la esquizofrenia. Dos de estas publicaciones son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a corto plazo^(3,4) (4 semanas) mientras que las otras dos son ECA de 26 y 52 semanas de duración^(5,6). Existe además una revisión sistemática de la colaboración Cochrane⁽⁷⁾ que incluye para su evaluación 10 ECA; 6 de ellos no se han publicado, pero se pueden obtener algunos datos a través de las páginas web de la FDA y EMEA. Según esta revisión la mayoría de los estudios tienen importantes deficiencias (alto porcentaje de abandonos, no informan el valor de las varianzas) que los invalidan para obtener resultados. La eficacia de aripiprazol en esta revisión se midió como:

1. Recurrencia: sólo se considera válido un estudio⁽⁵⁾ en el que aripiprazol redujo significativamente la recurrencia a corto y medio plazo frente a placebo (RR 0.66, IC 0.53 a 0.81; NNT 5 IC 4 a 8).
2. Cumplimiento deficiente del protocolo de estudio por falta de eficacia, deterioro o psicosis: Es el único resultado global que se pudo obtener debido a la baja calidad de los estudios. Comparado con placebo aripiprazol produjo mejor cumplimiento del protocolo de estudio (5 ECA; RR 0.66 IC 0.49 a 0.88; NNT 15 IC 10 a 41), no hubo diferencias significativas frente a antipsicóticos típicos (haloperidol y perfenazina, en 5 ECA) ni atípicos (olanzapina y risperidona, 2 ECA).
3. Estado mental: sólo fueron válidos los resultados de un estudio no publicado: no hubo diferencias entre aripiprazol y perfenacina en respuesta al tratamiento evaluado mediante las escalas PANSS (Positive And Negative Síndrome Scale) y CGI (Clinical Global Impression).

Descripción de los ensayos publicados:

No se han incluido en estos ECA pacientes con antecedentes de drogas de abuso, intentos de suicidio e historia de violencia.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

ECA A CORTO PLAZO (4 semanas) ^(3,4)

Se trata de dos estudios intrahospitalarios en los que se estudia la eficacia, seguridad y tolerabilidad de aripiprazol (15 mg a 30mg), haloperidol 10 mg y risperidona 6 mg frente a placebo en el tratamiento de exacerbaciones agudas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Según estos ensayos, haloperidol, risperidona y aripiprazol consiguen mejorar significativamente el estado de los pacientes frente a placebo. La validez de estos resultados no es aceptada en la revisión sistemática Cochrane por no dar ninguna medida de dispersión⁽⁷⁾. Además, la tasa de pérdidas fue elevada (40%), el periodo de seguimiento de 4 semanas se considera demasiado corto ya que la recomendación estándar es de al menos 6 semanas. Por otra parte, aunque los estudios no se diseñaron para comparar las distintas dosis de aripiprazol entre sí, no se observan diferencias de efecto entre unas dosis y otras, lo que unido a que tampoco en los estudios de búsqueda de dosis se encontraron resultados claros, lleva a concluir que la dosis óptima de aripiprazol en el tratamiento de las exacerbaciones agudas no se ha establecido aún.

ECA A LARGO PLAZO (>26 semanas) ⁽⁵⁾

Es un ensayo en pacientes con esquizofrenia crónica estable y de 26 semanas de duración. No se pudo calcular la variable principal (tiempo hasta recaída) porque <50% de pacientes con aripiprazol sufrieron una recaída. Aripiprazol redujo significativamente la recurrencia a corto y medio plazo frente a placebo (RR 0.66, IC 0.53 a 0.81; NNT 5 IC 4 a 8). Al finalizar el estudio, el 62.6% de los pacientes tratados con aripiprazol no tuvieron ninguna recaída frente al 39.4% de los pacientes tratados con placebo. El porcentaje de abandonos del estudio fue muy alto (54% en el grupo de aripiprazol y 71% en grupo placebo)^(5,7). Este estudio aunque está considerado como un ensayo de apoyo no aporta datos pivotaes de la población diana⁽⁵⁾.

ECA A LARGO PLAZO (52 semanas) ⁽⁶⁾

Se trata de dos ECA con aripiprazol 30 mg /día (dosis máxima) frente a haloperidol 10 mg (dosis baja) diseñados para ser analizados conjuntamente. Se incluyeron 1.294 pacientes con esquizofrenia en fase aguda. Se diseñaron para demostrar la superioridad de



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

aripiprazol en el tiempo de mantenimiento de respuesta (ausencia de brotes) a las 52 semanas. Los resultados mostraron al final del tratamiento un porcentaje de pacientes respondedores del 69% con el haloperidol y del 72% con aripiprazol, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, mantenían el nivel de respuesta el 73.3 % de los respondedores al haloperidol y el 77.4% al aripiprazol. El elevado índice de abandonos (57% de los pacientes con aripiprazol y 70% con haloperidol) y la ausencia de intervalos de confianza lleva a que este resultado no se deba considerar válido. Otra limitación de este ensayo es que no se definió un periodo concreto de tiempo para la variable de eficacia, así un paciente puede responder un día y no al siguiente y se consideraría respondedor. Por otra parte, el criterio de evaluación principal fue poco exigente: consideraba como respuesta una disminución desde el inicio > 20% de la escala global PANSS ⁽²⁾.

SEGURIDAD

En los ensayos, se observa que el perfil de efectos adversos es el típico de los neurolepticos. La información disponible es insuficiente, por lo que se deben evaluar mejor los efectos adversos graves y los efectos a largo plazo.

Los efectos adversos clínicamente importantes observados son ⁽⁷⁾:

- **Ansiedad:** no hubo diferencias significativas frente a placebo, antipsicóticos típicos ni atípicos.
- **Síntomas extrapiramidales** específicos: no hubo diferencias significativas en síntomas extrapiramidales informados entre aripiprazol, antipsicóticos típicos y atípicos y placebo. No se puede descartar que con estudios mayores se puedan ver diferencias estadísticas en acatisia frente a antipsicóticos típicos. En relación a los síntomas extrapiramidales generales aripiprazol resulto ser significativo en relación a los efectos adversos y a una incidencia más baja que el haloperidol en el seguimiento de 52 semanas^(6,8), La medida representativa de "necesidad de medicación antiparkinsoniana adicional" indicó que el uso de aripiprazol provocó menos efectos adversos extrapiramidales frente a antipsicóticos típicos (4 ECA; RR 0.45 IC 0.33 a 0.60; NNT 4 IC 3 a 5).



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

- **Insomnio:** Ocurrió con frecuencia (24-35%), sin diferencias frente a placebo y antipsicóticos atípicos (datos heterogéneos), y con mayor frecuencia que con los antipsicóticos típicos (RR 2.23 IC 1.57 a 3.18; NND 4 IC 3 a 9).
- **Aumento de peso >7%:** No hay diferencias significativas con placebo, aunque más pacientes aumentan el peso con aripiprazol (7%³ y 9-13%⁴) que en los que recibían placebo en los ECA de corto plazo (1%³ y 2%⁴, ambos $p < 0.05$ vs. placebo). Frente a los atípicos los resultados son heterogéneos, en un ensayo el aumento de peso fue superior con olanzapina frente a aripiprazol. Con respecto al haloperidol en el ensayo de 52 semanas el porcentaje de las ganancias de peso fue similar (3% vs 5%)⁸.
- **Incremento intervalo QT:** No hubo diferencias entre aripiprazol y placebo. Más del 3% en los pacientes que recibieron haloperidol³ y risperidona⁴, pero ninguno de los que recibieron aripiprazol, experimentaron un aumento clínicamente significativo en el intervalo QT en los ensayos realizados a corto plazo^{3,4}.
- **Prolactina:** aripiprazol provoca un menor aumento de prolactina que el placebo, aunque éste no tiene relevancia clínica. Además, los niveles de prolactina en los ensayos a corto plazo aumentaron significativamente frente al valor basal en los tratados con risperidona⁴ y en los tratados con haloperidol³ (ambos $p < 0.001$ vs. placebo).
- Los niveles de colesterol, glucosa, LDL y HbA1c fueron similares a placebo.

Según la ficha técnica ⁽¹⁾, las reacciones adversas que se producen más frecuentemente (> 1/100) son: mareos, insomnio, acatisia, somnolencia, temblor, visión borrosa, náuseas, vómitos, dispepsia, estreñimiento, dolor de cabeza, astenia. Poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100): taquicardia, hipotensión ortostática.

Otros efectos adversos considerados de especial interés en este grupo de fármacos son²:

- **Discinesia tardía:** La incidencia de discinesia tardía en los ensayos (0,38%) ha sido similar a la de otros antipsicóticos. En los ensayos a largo plazo, la incidencia con aripiprazol ha sido similar a haloperidol.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** La incidencia en los ensayos ha sido de 0,02%, ligeramente inferior a la documentada con los antipsicóticos (0,07-0,2%).
- **Convulsiones:** En los ensayos su incidencia ha sido del 0,38%.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Olanzapina y risperidona se han asociado a un incremento de la mortalidad respecto a placebo, así como un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular. Esto ha llevado a que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios redactase una nota de seguridad y a que se requieran unas condiciones especiales (visado) para la dispensación de antipsicóticos atípicos en pacientes de edad avanzada. Recientemente aripiprazol se ha incluido en este listado.

Advertencias y precauciones¹

En general las contraindicaciones, advertencias y precauciones descritas para el aripiprazol son similares a las de los otros antipsicóticos atípicos.

La hipotensión ortostática fue más frecuente con aripiprazol que con haloperidol y similar a risperidona^{2,10}, por lo que deberá ser usado con precaución en pacientes con enfermedades cerebrovasculares o en pacientes con predisposición a la hipotensión.

Interacciones¹

Aripiprazol es un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 por lo que puede aumentar el efecto de los antihipertensivos alfa-bloqueantes.

Cuando aripiprazol se administra conjuntamente con potentes inhibidores de las isoenzimas CYP3A4 (ketoconazol, eritromicina) o CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina), debe reducirse la dosis de aripiprazol y, cuando se co-administra con inductores de CYP3A4, carbamacepina, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El aripiprazol aparece en el mercado farmacéutico español como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la esquizofrenia, aunque sin ninguna ventaja diferencial significativa frente a los antipsicóticos atípicos, más modernos, en especial la ziprasidona. Su eficacia antipsicótica ha quedado claramente contrastada frente a placebo, tanto en lo que se refiere a los síntomas positivos y negativos de la psicosis. Los estudios directamente comparativos han mostrado una cierta superioridad sobre el haloperidol,



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

especialmente en el control de los síntomas negativos, aunque no se aprecian diferencias significativas con risperidona.

Su uso está justificado especialmente en pacientes recientemente diagnosticados de esquizofrenia, especialmente si padecen la enfermedad de parkinson o tienen historial de haber padecido síntomas extrapiramidales o discinesia como efecto adverso de algún medicamento en uso crónico o agudo; pacientes previamente tratados con antipsicóticos típicos que hayan experimentado efectos adversos intolerables, especialmente síntomas extrapiramidales o discinesia tardía, y en pacientes que hayan experimentado recaídas en cuadros anteriormente no bien controlados con antipsicóticos típicos.

Finalmente, las comparaciones del coste económico del medicamento no aportan ninguna luz, habida cuenta que el coste directo de adquisición constituye sólo una parte muy pequeña del coste total del tratamiento de la esquizofrenia. Es el coste de las complicaciones (efectos adversos, interacciones) y de la falta de eficacia (hospitalizaciones, bajas laborales, etc.) lo que supone la parte más importante de los costes del tratamiento.

Aripiprazol puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no es claramente diferente de los antipsicóticos típicos (haloperidol) y los antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad. En comparación con los antipsicóticos típicos, aripiprazol puede tener mayor riesgo de insomnio y menor necesidad de medicación antiparkinsoniana adicional; en comparación con los antipsicóticos atípicos, podría tener menor riesgo de prolactina elevada y de prolongación del intervalo QT. Deben realizarse ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo para determinar su posición en la práctica clínica diaria.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: haloperidol/ antipsicóticos atípicos: risperidona, olanzapina

Eficacia SIMILAR

Aripiprazol se ha mostrado similar a antipsicóticos típicos (haloperidol) y atípicos (olanzapina y risperidona) en eficacia medida como cumplimiento deficiente del protocolo de estudio por falta de eficacia, deterioro o psicosis.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

Seguridad SIMILAR

Sin diferencias frente a antipsicóticos típicos ni atípicos en ansiedad y síntomas extrapiramidales específicos (menos medicación antiparkinsoniana que con los antipsicóticos típicos). Sin diferencias en insomnio frente a atípicos, no queda claro el beneficio con respecto al aumento de peso e incremento del intervalo QT. Parece superior a risperidona en cuanto al incremento de la prolactina.

CONCLUSIÓN

Aripiprazol es un antipsicótico atípico autorizado en el tratamiento de la esquizofrenia.

Aripiprazol es tan eficaz como los antipsicóticos típicos y atípicos, aunque los datos son demasiado escasos como para permitir cualquier conclusión firme. Se necesitan más estudios para validar estos resultados.

Aripiprazol no ofrece ventajas significativas sobre los antipsicóticos típicos y atípicos, con la excepción de ocasionar menos hiperprolactinemia y prolongación en el intervalo QT que risperidona.

Por el momento, no existen evidencias que sugieran que aripiprazol sea más efectivo que otros antipsicóticos y se requiere más información sobre su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ABILIFY® .
2. Discusión científica de la EMEA.
3. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff 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.
4. 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.



Región de Murcia

Consejería de Sanidad
Dirección General de
Planificación, Financiación
Sanitaria y Política
Farmacéutica



Centro de Información y Evaluación
de Medicamentos y Productos Sanitarios
de la Región de Murcia

Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica
C/ Villaleal bajo, 30001 Murcia
Telf.: 968366644/45
Fax: 968365940

5. 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.
6. 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.
7. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
8. Swainston Harrison T & Perry CM. Aripiprazole. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-1736.
9. Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2005; 28 (3):191-208.
10. Martindale: the complete drug reference 34th.
11. Nuevos principios activos. Aripiprazol. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud Vol. 29- N°2-2005.
12. Nuevo Medicamento a Examen. Aripiprazol. Servicio Vasco de Salud. N° 99-2005.
13. Aripiprazol. Panorama Actual del Medicamento 2005; 29(280): 36-46.
14. Aripiprazol para la esquizofrenia. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45:15-6.