



## ARIPIPAZOL (DOE)

### 1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

#### Principio activo (DCI)

Aripiprazol

#### Nombre comercial (laboratorio)

ABILIFY® (Bristol-Myers Squibb)

#### Grupo terapéutico (ATC)

N05AX Otros Atípicos.

#### Vía de administración

Oral

#### Presentaciones

28 Comprimidos bucodispersables 10mg y 15mg. - 28 Comprimidos 5mg, 10mg y 15mg.

#### Situación en el Servicio Murciano de Salud

No incluido en ninguna de las Guías Farmacoterapéuticas de Área de la Región de Murcia.

#### Condiciones de dispensación

Con receta médica. Aportación reducida. Visado para mayores de 75 años.

#### Fecha de comercialización

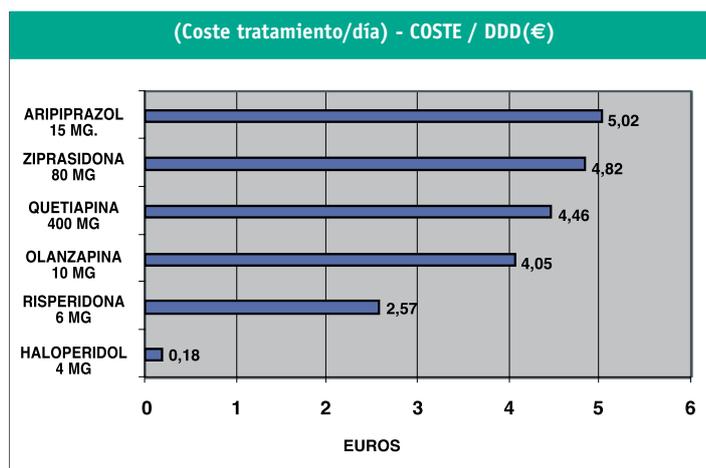
Enero de 2005

#### Indicaciones autorizadas:

Tratamiento de la esquizofrenia.

♠	<b>SIN INNOVACIÓN:</b> No implica ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.
	<b>NO APORTA NADA NUEVO:</b> Continuar utilizando el tratamiento de elección por su similitud en términos de eficacia, seguridad y pauta.

- ♠ SIN INNOVACIÓN
- ♠ ♠ INNOVACIÓN MODERADA
- ♠ ♠ ♠ INNOVACIÓN IMPORTANTE



Aripiprazol es un nuevo antipsicótico "atípico" con presentaciones para dos vías de administración, oral e intramuscular.

Este boletín se centra en la vía de administración oral.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

**Comité de Redacción:** Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M<sup>a</sup> José Peñalver Jara, M<sup>a</sup> de los Ángeles Brage Tuñón, Francisca Tornel Miñarro, Rebeca Gómez Torres, Pilar Jiménez de Zadava.

## 2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España:

Tratamiento de la esquizofrenia.

### 2.2. Mecanismo de acción:

Aripiprazol es un derivado de quinolinona que actúa tanto en los síntomas positivos como en los negativos. 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<sub>1a</sub> de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT<sub>2a</sub> de la serotonina. Ha sido definido como un estabilizador del sistema dopaminérgico.

Aripiprazol también es antagonista  $\alpha_1$ -adrenérgico, H<sub>1</sub>, D<sub>3</sub> y 5HT<sub>2C</sub>. No tiene afinidad por los receptores muscarínicos.

### 2.3. Posología:

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

No se ha estudiado en pacientes menores de 18 años, tampoco se ha establecido su eficacia en pacientes de 65 años o más. Se recomienda el ajuste de la dosis en el caso de pacientes con insuficiencia hepática grave, no siendo necesario en caso de insuficiencia renal.

### 2.4. Farmacocinética:

Aripiprazol posee una biodisponibilidad del 87% tras administración oral alcanzando el pico plasmático a las 3-5 horas de tomar la dosis. Se une a proteínas plasmáticas en más de un 99% y se metaboliza extensamente en el hígado 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.

## 3. EFICACIA

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 (4 semanas)<sup>3,4</sup> mientras que las otras dos son ECA de 26 y

52 semanas de duración<sup>5,6</sup>. Existe además una revisión sistemática de la colaboración Cochrane<sup>7</sup> que incluye para su evaluación 10 ECA; 6 de ellos no publicados.

### • Eficacia a corto plazo (4 semanas)<sup>3,4</sup>

Se trata de 2 estudios intrahospitalarios con 414 y 404 sujetos respectivamente, en el tratamiento de exacerbaciones agudas en pacientes diagnosticados de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Uno de ellos de diferentes dosis de aripiprazol (15 ó 30 mg/día) comparado con placebo y con haloperidol 10mg/día y el otro ensayo de aripiprazol (20 o 30mg/día) con placebo y con risperidona 6 mg. Las principales variables de eficacia fueron la escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scores) y la impresión clínica global (CGI) de mejoría o gravedad. En ambos ensayos todos los grupos con tratamiento activo fueron superiores a placebo respecto a dichas variables. Sin embargo, en ninguno de ellos se apreciaron diferencias significativas entre los antipsicóticos, ni entre las distintas dosis de aripiprazol. En cualquier caso, el periodo de seguimiento de 4 semanas se considera demasiado corto.

### • Eficacia a largo plazo (>26 semanas)<sup>5</sup>

En un ensayo de 310 pacientes con esquizofrenia crónica estable y de 26 semanas de duración con aripiprazol 15 mg/día frente a placebo para reducir la incidencia de recaídas esquizofrénicas. No se pudo calcular la variable principal (tiempo hasta recaída) porque menos del 50% de pacientes con aripiprazol sufrieron una recaída. Aripiprazol redujo significativamente la incidencia de recaídas, al finalizar el estudio, el 63% de los pacientes tratados con aripiprazol no tuvieron ninguna recaída frente al 39% 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).

### • Eficacia a largo plazo (52 semanas)<sup>6</sup>

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 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%

y 73% con el haloperidol y del 72% y 77% con aripiprazol, en el primer ECA esta diferencia no fue estadísticamente significativa, hay que añadir, además, un elevado índice de abandonos y la ausencia de intervalos de confianza.

#### 4. SEGURIDAD

Según la ficha técnica<sup>1</sup>, 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 y astenia. Y poco frecuentes ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ): taquicardia, hipotensión ortostática.

En los ensayos, se observa que el perfil de efectos adversos es el típico de los neurolepticos. Los efectos adversos considerados de especial interés en este grupo de fármacos son<sup>2</sup>:

- **Discinesia tardía:** Cuya incidencia 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 neuroleptico 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%.

**Contraindicaciones:** Pacientes con hipersensibilidad al aripiprazol, o a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones:** Similares a las de los otros antipsicóticos atípicos. Puede aparecer el síndrome neuroleptico maligno. La hipotensión ortostática fue más frecuente con aripiprazol que con haloperidol y similar a risperidona<sup>2,10</sup> por lo que deberá ser usado con precaución en pacientes con enfermedades cerebrovasculares o en pacientes con predisposición a la hipotensión. Excipientes de declaración obligatoria: contiene lactosa.

#### Interacciones farmacológicas

- **Farmacodinámicas:** Aripiprazol es un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 por lo que puede aumentar el efecto de los antihipertensivos alfa-bloqueantes.
- **Farmacocinéticas:** Cuando 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 administra con inductores de CYP3A4, carbamacepina, la dosis de aripiprazol debe ser aumentada.

**Efectos adversos más relevantes frente a otros antipsicóticos<sup>7</sup>:**

- **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. 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<sup>6,8</sup>.

- **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).

- **Aumento de peso  $>7\%$ :** No hay diferencias significativas con placebo, aunque más pacientes aumentaron el peso con aripiprazol. Frente a los atípicos el aumento de peso fue superior con olanzapina. Con respecto al haloperidol en el porcentaje de las ganancias de peso fue similar (3% vs 5%)<sup>8</sup>.

- **Incremento intervalo QT:** No hubo diferencias entre aripiprazol y placebo. Más del 3% en los pacientes que recibieron haloperidol<sup>3</sup> y risperidona<sup>4</sup>, pero ninguno de los que recibieron aripiprazol, experimentaron un aumento clínicamente significativo en el intervalo QT en los ensayos realizados a corto plazo<sup>3,4</sup>.

- **Prolactina:** Aripiprazol provocó un menor aumento de prolactina que el placebo, mientras que aumentaron significativamente frente al valor basal en los tratados con risperidona<sup>4</sup> y en los tratados con haloperidol<sup>3</sup> (ambos  $p < 0.001$  vs. placebo).

Cochrane (2007): "El aripiprazol puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no tiene tantas diferencias con los antipsicóticos típicos y atípicos en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad. En comparación con los antipsicóticos típicos, el aripiprazol puede tener mayor riesgo de insomnio, pero en comparación con los antipsicóticos atípicos, menor riesgo de prolactina elevada y de prolongación del intervalo QTc. Deben realizarse ensayos controlados aleatorios pragmáticos a corto, medio y largo plazo, claramente informados para determinar su posición en la práctica clínica diaria."

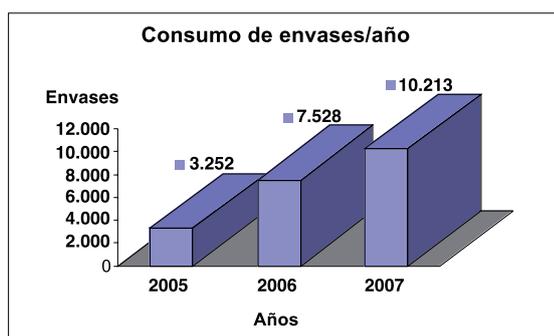
## 5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

### 5.1 Estimación del impacto económico

MEDICAMENTO	PVP ENVASE	DOSIS DIARIA	COSTE/DÍA	AHORRO DIARIO (%)
ARIPIPRAZOL (ABILIFY® 15 MG, 28 COMP.)	140,59	15 MG	5,02	
ZIPRASIDONA (40 MG, 56 CAPS.)	135,02	80 MG	4,82	-0,20 (4%)
QUETIAPINA (SEROQUEL 200 MG, 60 COMP.)	133,88	400 MG	4,46	-0,56 (11%)
AMISULPRIDE (SOLIAN® 200 MG, 60 COMP.)	104,67	200 MG (Mantenimiento)	1,74	-3,28 (-65%)
RISPERIDONA® (6 MG, 360 COMP.)	171,87	6 MG	2,86	-2,16 (-43%)
OLANZAPINA (ZIPREXA® 10 MG, 56 COMP.)	226,69	10 MG	4,04	-0,98 (-20%)
HALOPERIDOL (GOTAS 2 MG/ML, 30 ML)	2,64	4 MG	0,176	-4,84 (-96%)

### 5.2. Consumo en la Región de Murcia

Desde la comercialización del aripiprazol en enero de 2005 la evolución del consumo ha sido la siguiente:



## BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica de ABILIFY®.
- Discusión científica de la EMEA.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazol para la esquizofrenia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Swainston Harrison T & Perry CM. Aripiprazole. A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2004; 64(15): 1715-1736.
- Pierre JM. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics. *Drug Safety* 2005; 28 (3):191-208.
- Martindale: the complete drug reference 34th.
- Nuevos principios activos. Aripiprazol. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud Vol. 29- N°2-2005.
- Nuevo Medicamento a Examen. Aripiprazol. Servicio Vasco de Salud. N° 99-2005.
- Aripiprazol. Panorama Actual del Medicamento 2005; 29(280): 36-46.
- Aripiprazol para la esquizofrenia. *Med Lett Drugs Ther* 2003;45:15-6.

## 6. CONCLUSIONES

### 6.1. Resumen de los aspectos más significativos:

El aripiprazol es un antipsicótico con un mecanismo de acción innovador, que combina un agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina y 5HT1A de la serotonina y antagonista de los receptores 5HT2A de la serotonina. En los ensayos clínicos, 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, pero los datos comparativos frente a otros antipsicóticos son por ahora limitados. Los estudios directamente comparativos han mostrado que no es inferior al haloperidol, respecto a risperidona no ha demostrado diferencias de eficacia.

En cuanto al perfil de seguridad, aripiprazol podría ser un fármaco prometedor al no tener efectos relevantes sobre la secreción de prolactina ni sobre el intervalo QTC. Sin embargo, la limitada experiencia acumulada por este fármaco no permite conocer su perfil de seguridad de modo concluyente. El coste directo de aripiprazol es considerablemente mayor que el de otras alternativas disponibles.

### 6.2. Alternativas terapéuticas incluidas en la Guía Farmacoterapéutica del Servicio Murciano de Salud.

Haloperidol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona.

IMPRESA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006 - ISSN: 1234-5678

CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

Tel.: 968 36 66 45 / 44 - Fax: 968 36 59 40

e-mail: [ciemps@listas.carm.es](mailto:ciemps@listas.carm.es)

Dirección: C/ Villaleal, 1-bajo - 30001 - Murcia

Murciasalud: <http://www.murciasalud.es/ciemps>



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad

Servicio de Ordenación  
y Atención Farmacéutica



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

