

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (22/ 09/ 2008)

ARIPIPRAZOL

Datos del solicitante

Dra. María Portela Vicente psiquiatra del Servicio de Psiquiatría solicita la inclusión de ARIPIPRAZOL (Abilify®) comprimidos para su indicación del tratamiento de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia y otras psicosis.

Datos del medicamento

DCI: ARIPIPRAZOL

Grupo terapéutico: N05AX OTROS ANTIPSICÓTICOS

Presentaciones comerciales:

Forma farmacéutica	Presentación	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP (IVA incl)
Comprimidos	28 comp	5 mg	ABILIFY®	BRISTOL MYERS SQUIBB	132.79 €
Comprimidos	28 comp	10 mg	ABILIFY®	BRISTOL MYERS SQUIBB	140.59 €
Comprimidos	28 comp	15 mg	ABILIFY®	BRISTOL MYERS SQUIBB	140.59 €
Ampollas	1 vial /1,3ml	7,5mg/ ml	ABILIFY®	BRISTOL MYERS SQUIBB	140.59 €

Farmacología

Mecanismo de acción.

Aripiprazol es un agente antipsicótico atípico, agonista parcial de los receptores D2 de dopamina y de los receptores 5-HT1A de serotonina y antagonista de los receptores 5-HT2A de serotonina. Actúa tanto sobre los síntomas positivos como negativos de la esquizofrenia.

Es un agonista parcial de los receptores D2 de la dopamina, esto supone que actúa como antagonista dopaminérgico cuando los niveles de dopamina cerebrales son elevados, lo que se

asocia con el control de los síntomas psicóticos positivos y como agonista de éstos receptores cuando los niveles cerebrales de dopamina son bajos, lo cual ha sido asociado con el control de los síntomas negativos y de los cognitivos, todo ello sin producir efectos extrapiramidales o hiperprolactinemia de forma significativa. Aripiprazol es también un potente agonista parcial de los receptores 5-HT1A de la serotonina y antagonista de los receptores 5-HT2A. La actividad agonista parcial sobre 5-HT1A ha sido

asociada con una mejoría en los síntomas depresivos, cognitivos y negativos. La actividad antagonista 5-HT_{2A} para relacionarse también con el control de los síntomas negativos de la esquizofrenia, así como síntomas cognitivos, control de la agitación y limitación de los efectos extrapiramidales.

Indicaciones clínicas :

-Esquizofrenia

-Manía. Tratamiento de episodios maníacos moderados o severos en Trastorno Bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos.

Posología y forma de administración:

- Esquizofrenia:
 - *Oral:* inicial, 10 ó 15mg/24 h, mantenimiento 15 mg/24h. Rango: 15-30 mg/día.
 - *Intramuscular:* inicial 9.75 mg (1,3 ml), administrada como una única im. Se puede administrar una segunda inyección 2 horas después. No se deberían administrar más de tres inyecciones en 24 horas. Rango de dosis: 5,25-15 mg como una única inyección. Se puede administrar una dosis más baja de 5,25mg(0,7 ml).
 - *Dosis máxima diaria:* 30 mg (para todas las vías).
- Episodios maníacos:
 - *Oral:* Inicial, 15 mg/24h.
 - *Dosis máxima:*30 mg/día.
 - Prevención de recaídas de episodios maníacos en Trastorno Bipolar I: Para prevenirlas en pacientes que han estado tomando Aripiprazol, continuar con la misma dosis.

- Administración junto a fármacos que interaccionen con su metabolismo:

- Inhibidores potentes del CYP3A4 o CYP2D6: reducir la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento conjunto con inhibidores de CYP3A4 ó CYP2D6, la dosis de aripiprazol debe se aumentada.
- Inductores potentes del CYP3A4: aumentar la dosis de aripiprazol. Cuando se deje el tratamiento combinado con inductores de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe reducirse a la dosis recomendada.

Farmacocinética:

Su biodisponibilidad oral es del 87%, independientemente de los alimentos. Se une en un 99% a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. Se metaboliza en el hígado por los enzimas CYP3A4 y CYP2D6 , tiene un metabolito activo que representa el 40% del AUC del aripiprazol en plasma. Tiene una semivida de eliminación de entre 75h (acetiladores rápidos) y 145h (acetiladores lentos), solo se elimina por vía urinaria el 1%. La farmacocinética de aripiprazol no se altera en ancianos sanos ni en pacientes que presentan alteraciones renales o hepáticas.

Precauciones

- Alteraciones cardiovasculares: debe ser utilizado con precaución en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular conocida.
- Discinesia tardía: en ensayos clínicos de hasta un año de duración, se han notificado casos poco frecuentes de discinesia durante el tratamiento con aripiprazol.
- Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM): En ensayos clínicos se han notificado casos raros de SNM. También se han notificado elevaciones de la creatina fosfoquinasa y

rabdomiólisis no necesariamente asociadas con el SNM.

– Convulsiones: se han notificado casos poco frecuentes de convulsiones durante el tratamiento con aripiprazol. Se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos o con historia de convulsiones.

– Pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia: Aumento de mortalidad: en tres ensayos de aripiprazol controlado con placebo (n= 938; edad media: 82,4 años; rango: 56-99 años) en pacientes de edad avanzada con psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer; los pacientes tratados con aripiprazol presentaron mayor riesgo de muerte comparado con placebo.

Reacciones adversas cerebrovasculares: en los mismos ensayos, se notificaron reacciones adversas cerebrovasculares (por ejemplo ictus, crisis isquémica transitoria), incluyendo casos con desenlace fatal (media de edad: 84 años; rango: 78-88 años). Aripiprazol no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia.

– Hiperglucemia y Diabetes Mellitus: se ha notificado hiperglucemia. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a padecer complicaciones graves incluyen la obesidad y la historia familiar de diabetes.

– Aumento de peso: el aumento de peso se ve comúnmente en pacientes con esquizofrenia y manía bipolar debido a la co-morbilidad, uso de antipsicóticos conocidos que causan aumento de peso, estilo de vida poco saludable. El aumento de peso ha sido notificado en la postcomercialización entre pacientes a los que se les prescribe aripiprazol.

– Disfagia: Aripiprazol y otros medicamentos antipsicóticos deben ser utilizados con precaución en pacientes con riesgo de neumonía por aspiración.

– Lactosa: los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones

Debido al antagonismo del receptor α_1 adrenérgico, aripiprazol puede aumentar los efectos de ciertos agentes antihipertensivos.

Debido a la acción principal se debe utilizar con precaución cuando se utilice en combinación con alcohol u otros medicamentos de acción central, ya que se solapan las reacciones adversas como sedación.

Los inhibidores de CYP2D6 (quinidina, fluoxetina, paroxetina,...) y CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol e inhibidores de la proteasa VIH...) producen un aumento del AUC y la C_{max} de aripiprazol. Se aconseja la reducción de dosis a la mitad de la dosis prescrita.

En caso de interrupción del inhibidor CYP2D6 o CYP3A4 se debe de aumentar la dosis de aripiprazol hasta el nivel anterior de iniciación del tratamiento. Los inductores del CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbital, primidona, efavirenz, nevirapina y hierba de San Juan) disminuyen C_{max} y AUC de aripiprazol. La dosis de aripiprazol se deben de duplicar. En cuanto se suspendan los inductores potentes de CYP3A4 la dosis de aripiprazol debe ser reducida a la dosis recomendada.

El aripiprazol se ha comparado favorablemente con placebo en 6 ensayos sobre pacientes con esquizofrenia¹. En uno de los ensayos² multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo en cuatro grupos paralelos de pacientes, de 6 semanas de duración, se comparan con respecto a placebo la eficacia y seguridad de 3 dosis fijas de aripiprazol (10,15 y 20 mg), demostrando eficacia superior a placebo en la escala (Positive and Negative Syndrome Scale) PANSS, esta escala mide los diferentes síndromes que producen esquizofrenia. En otro de los ensayos³ a largo plazo se valoró no sólo la escala PANSS sino también la incidencia de recaídas en episodios agudos de esquizofrenia observándose una mejores resultados en PANSS con respecto a placebo y una reducción en un 50% de las recaídas.

Frente a antipsicóticos típicos, se dispone de 4 ensayos frente a haloperidol (n=1913) y uno frente a perfenazina⁴. En el caso de fármacos atípicos, aripiprazol se ha comparado con olanzapina en 2 ensayos (n= 573) y con risperidona en uno (n= 301). La incidencia de recidivas no ha sido significativamente diferente con aripiprazol que con los típicos (RR 1,1; IC_{95%} 0,91-1,32) o con los atípicos (RR 1,76; IC_{95%} 0,87-3,54).

En dichos ensayos existe una elevada tasa de abandonos, lo que dificulta la interpretación correcta de los datos comparativos con otros tratamientos activos. Además hay que tener en cuenta que sólo 3 de los 8 ensayos superaba las 6 semanas de duración. El 52% de los participantes en las comparaciones frente a fármacos típicos abandonaron prematuramente, aunque el riesgo de abandono fue similar con aripiprazol que con el comparado (RR 0,90; IC_{95%} 0,76-1,05). Análogamente, los abandonos en los ensayos frente a atípicos abarcaron más de la mitad de los sujetos.

Un ensayo clínico abierto más reciente ha incluido 1599 pacientes con esquizofrenia o desorden esquizoafectivo (aproximadamente la mitad con cada diagnóstico) .1295 sujetos recibieron aripiprazol, mientras 304 entraron en el grupo “control de seguridad”, tratados con ziprasidona, o risperidona, o quetiapina, u olanzapina, u otro antipsicótico o más de uno. El seguimiento fue de 8 semanas; antes de cumplirse, el 35% de los participantes del grupo con aripiprazol y el 43,1% de los del “grupo de seguridad” habían abandonado el estudio. La variable principal de eficacia fue el CGI-I (mejoría). En el grupo del aripiprazol, su valor basal medio de 3,22 puntos se redujo a 2,77 para los sujetos perdidos tomando el último dato disponible o 2,17 para los sujetos que han finalizado el estudio, mientras que en el grupo de seguridad pasó de 3,66 a 3,59 en los perdidos o 3,16 en los finalizados.

Los autores concluyen que estos resultados indican que el aripiprazol es “mínima a moderadamente eficaz”, mientras que los otros fármacos son “ineficaces a mínimamente eficaces”⁵. La variable principal del estudio es la impresión clínica global de mejoría que es subjetiva, ello junto a la desigualdad de los grupos y la variabilidad del tratamiento del grupo control limitan la validez de sus resultados.

En un estudio de diseño abierto a 327 nuevos ingresos por esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o síndrome esquizofreniforme son aleatorizados a recibir tratamiento con aripiprazol, haloperidol, olanzapina, risperidona, quetiapina o ziprasidona, durante al menos 3 semanas. La variable principal es una mejoría del estado mental tal que permita el alta. Haloperidol, olanzapina y risperidona alcanzan el resultado deseado en

un 88-92% de los casos, mientras que aripiprazol, quetiapina y ziprasidona lo logran sólo en el 64% de los pacientes. Las OR comparativas del aripiprazol frente a los otros antipsicóticos estudiados son⁶:

	Aripiprazol OR (IC _{95%})
Haloperidol	0,2 (0,07-0,57)
Olanzapina	0,14 (0,04-0,47)
Risperidona	0,25 (0,09-0,65)
Quetiapina	1 (0,45-2,24)
Ziprasidona	0,99 (0,44-2,23)

Además de la eficacia se ha estado estudiando también la incidencia de efectos adversos en comparación con otros antipsicóticos tanto típicos como atípicos.

Así, se observa como en un estudio antes mencionado que compara el aripiprazol frente al haloperidol hay una diferencia significativa en la aparición de síndromes extrapiramidales. En el ensayo de la perfenazina, ambos grupos presentaban elevación de los niveles basales de prolactina, pero estos descendieron con aripiprazol mientras que no variaron con perfenazina, por lo que la incidencia de hiperprolactinemia al final del ensayo era mucho mayor en el grupo control. Aripiprazol causó significativamente más insomnio.

Con respecto a los antipsicóticos atípicos, los ensayos de aripiprazol frente a olanzapina y risperidona no encuentra diferencias claras en cuanto a la incidencia de extrapiramidalismo, de insomnio ni de cambios, mientras confirma que el riesgo de alteraciones de la prolactina es mucho menor con aripiprazol². Aripiprazol altera el intervalo QTc en mucho menor grado que la risperidona. Por otro lado, un estudio sobre el efecto ponderal de distintos antipsicóticos encuentra que aripiprazol es, junto a ziprasidona, el que conlleva menor aumento de peso¹¹.

Existe un meta-análisis realizado por la fundación Cochrane sobre el papel del aripiprazol en la esquizofrenia que incluye los datos de 15 ensayos clínicos. En dicho trabajo se concluye que los estudios de eficacia son deficientes y que sufren grandes pérdidas de seguimiento en un corto periodo de tiempo. Pero que si se logra demostrar su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia aunque sin muchas diferencias con respecto a los antipsicóticos típicos (haloperidol,perfenazina) y los atípicos (olanzapina, risperidona).

Aún así se observa su eficacia aunque no existen grandes diferencias con respecto a otros antipsicóticos Se precisan más ensayos clínicos controlados, aleatorios a corto, medio y largo plazo, para determinar su posición en la práctica clínica diaria. En cuanto al perfil de seguridad, aripiprazol no ofrece ventajas significativas frente a los antipsicóticos típicos y atípicos, con la excepción de ocasionar menos hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QT que risperidona, y en comparación con los antipsicóticos típicos puede presentar mayor riesgo de insomnio y menor necesidad de medicación antiparkinsoniana adicional; aunque se requieren más datos de seguridad a largo plazo.

Evaluación económica

PRESENTACIONES	PVL unitario (euros)	POSOLOGIA	NÚMERO UNIDADES/DÍA	COSTE TTO/DIA (euros)	COSTE TTO/AÑO (euros)
ABILIFY(Aripiprazol) 15mg comprimidos.	3,64	15mg/24 horas	1	3,64	1328,6
HALOPERIDOL ESTEVE 10mg comprimidos.	0,07	10mg/8 horas	3	0,21	76,65
ZELDOX (ziprasidona) 40mg cápsulas.	1,64	40mg/12 horas	2	3,28	1197,2
RISPERDAL(risperidona) 3 mg comprimidos.	1,52	3mg/12 horas	2	3,04	1109,6
ZYPREXA VELOTAB (Olanzapina) 5 mg comprimidos.	1,68	5mg/12 horas	2	3,36	1226,4

El coste de Aripiprazol es muy superior al del Haloperidol y similar (ligeramente superior) al de otros antipsicóticos atípicos.

Conclusiones

Aripiprazol, es de los último antipsicóticos atípicos comercializados, forma parte de una nueva generación de antipsicóticos atípicos, con una mayor selectividad frente a receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Sin embargo, a pesar del novedoso mecanismo de acción, los datos de eficacia disponibles hasta el momento no han mostrado superioridad ni frente a antipsicóticos típicos ni frente a otros antipsicóticos atípicos.

Los estudios de eficacia son deficientes y con grandes pérdidas de seguimiento en un corto periodo de tiempo. Se precisan más ensayos clínicos controlados, aleatorios a corto, medio y largo plazo, para determinar su posición en la práctica clínica diaria.

En cuanto al perfil de seguridad, aripiprazol no ofrece ventajas significativas frente a los antipsicóticos típicos y atípicos, con la excepción de ocasionar menos hiperprolactinemia y prolongación del intervalo QT que risperidona, y en comparación con los antipsicóticos típicos puede presentar mayor riesgo de insomnio y menor necesidad de medicación antiparkinsoniana adicional; aunque se requieren más datos de seguridad a largo plazo.

Aripiprazol puede ser efectivo para el tratamiento de la esquizofrenia, pero no es claramente diferente de los antipsicóticos típicos (haloperidol, perfenazina) y de los antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina) en cuanto a respuesta al tratamiento, eficacia o tolerabilidad.

- 1.-El-Sayeh HG, Morganti C, Adams CE. Aripiprazole for schizophrenia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2006;189:102-8.
- 2.-Swainston T, Perry CM. " Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder". *Drugs* 2004; 64 (15): 1715-1736.
- 3.- Pigott TA, Carson WH, Saha AR et al. 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.
- 4.- Kane JM, Meltzer HY, Carson WH, et al. Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry* 2007;68:213-23.
- 5.- Tandon R, Marcus RN, Stock EG, et al. A prospective, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice: Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole (BETA). *Schizophr Res* 2006;77-89.
- 6.- McCue RE, Waheed R, Urcuyo L, et al. Comparative effectiveness of second-generation antipsychotics and haloperidol in acute schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2006;433-40.